

SYNTHESE
RACEMISCHER UND ENANTIOMERER
FECAPENTAENE

Franz Karl Maier

1988

Disbui. München

1988



SYNTHESE RACEMISCHER UND ENANTIOMERER FECAPENTAENE

Dissertation
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität
München
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Naturwissenschaften

eingereicht von
Franz Karl Maier
aus Neuburg a. d. Donau
am 18.4.1988

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. R. Pfaendler

2. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Gompper

Tag der mündlichen Prüfung: 15.6.1988

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. H. R. Pfaendler

im Institut für Organische Chemie der Universität München in der Zeit von August 1984 bis April 1988 durchgeführt. Meinem Doktorvater danke ich sehr für seine vielfach gewährte Unterstützung bei der Lösung theoretischer, aber auch praktischer Probleme, insbesondere auch für meine Einstellung als Privat-Angestellten.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei allen anderen bedanken, die einen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet haben. So gilt mein aufrichtiger Dank

Herrn Huber und den Damen des physikalischen Labors für ihre freundliche Hilfsbereitschaft und die rasche und zuverlässige Anfertigung der IR- und UV-Spektren;

Frau M. Schwarz und Herrn H. Schulz, die viele Elementaranalysen zuverlässig durchführten;

Herrn Prof. Dr. J. Sonnenbichler für die Aufnahme der 500 MHz - ^1H NMR - Spektren;

Herrn Prof. Dr. W. Wrackmeyer für die Anfertigung von 200 MHz - ^1H NMR - Spektren;

Frau W. Göggelmann und ihren Mitarbeiterinnen (GSF), die den 'Ames-test' an den Zielverbindungen durchführten;

Frl. S. Klar, die mit großem Geschick die Zielverbindungen herstellte und für die biologischen Tests vorbereitete;

den Forschungspraktikanten P. Mottner, R. Götte, R. Krämer, C. Mosch, A. Kohler und T. Beutel für ihre engagierte Mitarbeit;

meinen 'Mitstreitern' im Arbeitskreis, die für eine angenehme Atmosphäre sorgten und mir mit aufmunternden Worten und anregenden Diskussionen manches 'Tief' überwinden halfen.

Diese Arbeit wurde durch die
DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT (DFG)
großzügig unterstützt.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1. Exogene Krebsnoxen des Darmes	1
1.2. Entdeckung und Strukturaufklärung der 'Fecapentaene'	3
2. <u>Literaturbekannte Synthesen von Fecapentaen-12 (I)</u>	5
2.1. Synthese von Kingston et al.	6
2.2. Synthese von Nicolaou et al.	8
2.3. Synthese von van der Gen et al.	11
2.4. Diskussion	13
3. <u>Synthesestudien zur Darstellung von (all-E)-Fecapentaen-12 anhand einer Modellverbindung</u>	14
3.1. Retrosynthetische Analyse von (all-E)-1-Ethoxy-1,3,5,7,9-dodecapentaen (III) bis zu literaturbekannten Vorstufen	14
3.2. Synthesen der Modellverbindung (III)	17
3.2.1. Syntheseversuch über die 'klassische Whiting-Reaktion'	17
3.2.2. Synthesen über die 'modifizierte Whiting-Reaktion'	23
4. <u>Synthese von racemischem Fecapentaen-12 (I)</u>	35
5. <u>Synthese optisch aktiver Glycerinderivate für die Darstellung von (S)-Fecapentaenen</u>	45
5.1. Retrosynthetische Analyse des (S)-Glycerylrestes der Fecapentaene und literaturbekannte Synthesen geeigneter Vorstufen	45



5.2.	Ein neues Synthesekonzept zur Darstellung von (S)-Glycerintosylat (<u>10 a</u>)	50
5.2.1.	Darstellung von <u>10 a</u> aus D-Ribonsäure- γ -lacton (<u>72</u>)	51
5.2.1.1.	Synthese einer <u>10 a</u> äquivalenten Verbindung aus <u>72</u> ohne Verwendung von Schutzgruppen	51
5.2.1.2.	Synthese von <u>10 a</u> aus <u>72</u> nach Schützen als Isopropylidenverbindung	54
5.2.1.3.	Synthese von <u>10 a</u> aus <u>72</u> nach Schützen als Benzylidenverbindung	57
5.2.2.	Darstellung von <u>10 a</u> aus α -Methyl-D-glucopyranosid	65
5.3.	Glycerinenolethersynthese aus dem Tetrabutylammonium- salz von Malondialdehyd (<u>50</u>) und verschiedenen substituierten Glycerintosylaten	67
5.3.1.	Darstellung optisch aktiver Monochlor- bzw. Monobromhydrine	67
5.3.1.1.	(-)-(5)-Chlor-5-desoxy-D-ribonsäure- γ -lacton (<u>91</u>) und Abbau zu (S)-(+)-3-Chlor-1,2-propandiol (<u>92</u>)	68
5.3.1.2.	(-)-(5)-Brom-5-desoxy-D-ribonsäure- γ -lacton (<u>95</u>) und Abbau zu (S)-3-Brom-1,2-propandiol (<u>97 a</u>)	70
5.3.2.	Umsetzungen geschützter, mit verschiedenen Austritts- gruppen versehener, (optisch aktiver) Glycerinderivate mit dem Tetrabutylammoniumsalz von Malondialdehyd (<u>50</u>)	77
6.	<u>Synthese von (S)-(all-E)-Fecapentaen-12 (I a)</u>	81
6.1.	Hydrierung von (S)-Fecapentaen-12 und Überprüfung der optischen Reinheit des Hydrierungsprodukts	82

7.	<u>Synthese von (S)-(all-E)-Fecapentaen-14 (II a)</u>	84
8.	<u>Vergleich von synthetischem (S)-(all-E)-Fecapentaen-12 bzw. -14 (I a, II a) mit natürlichen Fecapentaenen</u>	85
9.	<u>Biologische Tests der synthetischen Fecapentaene</u>	86
10.	<u>Syntheschema zur Darstellung (optisch aktiver) Fecapentaene</u>	88
11.	<u>500 MHz ^1H NMR - Spektren von</u>	
11.1.	($\pm$)-(all-E)-Fecapentaen-12	89
11.2.	(S)-(all-E)-Fecapentaen-14	90

Experimenteller Teil

12.	<u>Allgemeines</u>	91
12.1.	Physikalische Meßgeräte	91
12.2.	Lösungsmittel	92
12.3.	Herkunft der Chemikalien	93
12.4.	Chromatographische Verfahren	93
12.5.	Präparative Methodik	94
13.	<u>Synthesen der Modellverbindung (all-E)-1-Ethoxy- 1,3,5,7,9-Dodecapentaen</u>	95
13.1.	(E,E)-2,4-Heptadienal (<u>29</u>)	95
13.2.	(E,E)-4,6-Nonadien-1-in-3-ol (<u>28</u>)	97

13.3.	(E,E)-7-(Trimethylsilyloxy)-3,5-nonadien-8-in (<u>39</u>)	99
13.4.	2-[[(E,E)-1-Ethynyl-2,4-heptadienyl]oxy]- tetrahydro-2H-pyran (<u>38</u>)	100
13.5.	(E)-3-Ethoxypropenal (<u>31</u>)	102
13.6.	(E)-1-Ethoxy-1-penten-4-in-3-ol (<u>30</u>)	103
13.7.	(E)-1-Ethoxy-3-(trimethylsilyloxy)-1-penten-4-in (<u>40</u>)	105
13.8.	1-Ethoxy-1,7,9-dodecatrien-4-in-3,6-diol (<u>27</u>)	106
13.9.	1-Ethoxy-1,7,9-dodecatrien-4-in-3,6-dion (<u>46</u>)	107
13.10.	1-Ethoxy-3,6-bis(trimethylsilyloxy)-1,7,9- dodecatrien-4-in (<u>45</u>)	108
13.11.	1-Ethoxy-3-(trimethylsilyloxy)-1,7,9-dodecatrien- 4-in-6-ol (<u>43</u>)	109
13.12.	1-Ethoxy-6-(trimethylsilyloxy)-1,7,9-dodecatrien- 4-in-3-ol (<u>42</u>)	111
13.13.	1-Ethoxy-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]- 1,7,9-dodecatrien-4-in-3-ol (<u>41</u>)	112
13.14.	1-Ethoxy-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]- 3-(trimethylsilyloxy)-1,7,9-dodecatrien-4-in (<u>44</u>)	114
13.15.	(all-E)-1-Ethoxy-1,3,5,7,9-dodecapentaen (<u>III</u>)	115
13.15.1.	Darstellung aus <u>41</u>	115
13.15.2.	Darstellung aus <u>43</u> bzw. <u>42</u>	117
13.15.3.	Darstellung aus <u>40</u> und (E,E)-2,4-Heptadienal (<u>29</u>) ohne Isolierung des Zwischenprodukts	117
13.16.	Dodecylethylether (<u>47</u>)	118
13.16.1.	Darstellung durch katalytische Hydrierung von (all-E)-1-Ethoxy-1,3,5,7,9-dodecapentaen (<u>III</u>)	118
13.16.2.	Darstellung durch Williamsonsche Ethersynthese	119

14.	<u>Glycerinderivate für die Synthese von racemischen</u> <u>Fecapentaenen</u>	120
14.1.	($\pm$)-2,2-Dimethyl-4-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan- p-toluolsulfonat (<u>48</u>)	120
14.2.	($\pm$)-3-(p-Toluolsulfonyloxy)-1,2-propandiol (<u>10</u>)	121
14.3.	($\pm$)-2,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1-propanol- p-toluolsulfonat (<u>51</u>)	122
14.4.	($\pm$)-2,3-Bis(acetoxy)-1-propanol-p-toluolsulfonat (<u>52</u>)	124
14.5.	($\pm$)-2,3-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]- 1-propanol-p-toluolsulfonat (<u>53</u>)	125
14.6.	($\pm$)-2,3-Bis(2,2-dimethylpropionyloxy)-1-propanol- p-toluolsulfonat (<u>54</u>)	127
14.7.	<u>54</u> und ($\pm$)-3-Chlor-1,2-propandiol-bis(2,2-dimethyl- propionat) (<u>55</u>)	128
15.	<u>Umsetzung geschützter, racemischer Glycerintoluol-</u> <u>sulfonate mit Malondialdehydsalzen</u>	131
15.1.	Malondialdehyd-Kaliumsalz (<u>32</u>)	131
15.2.	Malondialdehyd-Tetrabutylammoniumsalz (<u>50</u>)	132
15.3.	($\pm$)-2,2-Dimethyl-4-[[(E)-(3-oxo-1-propenyl)oxy]methyl]- 1,3-dioxolan (<u>49</u>)	133
15.4.	($\pm$)-3-[[(E)-3-Oxo-1-propenyl]oxy]-1,2-propandiol- bis(acetat) (<u>56</u>)	134
15.5.	($\pm$)-(E)-3-[[2,3-Bis[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl] oxy]propoxy]-2-propenal (<u>5</u>)	135
15.6.	($\pm$)-3-[[(E)-3-Oxo-1-propenyl]oxy]-1,2-propandiol- bis(2,2-dimethylpropionat) (<u>57</u>)	137

16.	<u>Darstellung von racemischem (all-E)-Fecapentaen-12 (I)</u>	138
16.1.	Synthese mit als Silylether geschützten OH-Gruppen	138
16.1.1.	(±)-1-[2,3-Bis[[[1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propoxy]-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-1,7,9-dodecatrien-4-in-3-ol (<u>58</u>)	138
16.1.2.	(±)-1-[2,3-Bis[[[1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propoxy]-1,3,5,7,9-dodecapentaen (<u>8</u>)	140
16.1.3.	(±)-[(all-E)-1,3,5,7,9-Dodecapentaenyloxy]-1,2-propandiol (<u>I</u>)	142
16.2.	Synthese mit als Pivaloylester geschützten OH-Gruppen	144
16.2.1.	(±)-1-[2,3-Bis(2,2-dimethylpropionyloxy)propoxy]-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-1,7,9-dodecatrien-4-in-3-ol (<u>59</u>)	144
16.2.2.	(±)-[(all-E)-3-(1,3,5,7,9-Dodecapentaenyloxy)-1,2-propandiol (<u>I</u>)	146
17.	<u>(S)-Glycerinarylsulfonate aus D-Ribonsäure-γ-lacton</u>	148
17.1.	Synthese ohne Verwendung einer Schutzgruppe	148
17.1.1.	(+)-5-O-Benzolsulfonyl-D-ribonsäure-γ-lacton (<u>73</u>)	148
17.1.2.	(S)-3-Benzolsulfonyloxy-1,2-propandiol (<u>74</u>)	151
17.1.3.	(S)-2,3-Bis[[[1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1-propanol-benzolsulfonat (<u>99</u>)	153
17.2.	Syntheseversuch unter Verwendung der Isopropyliden-schutzgruppe	154
17.2.1.	(-)-2,3-O-Isopropyliden-D-ribonsäure-γ-lacton (<u>78</u>)	154
17.2.2.	(+)-2,3-O-Isopropyliden-5-O-(p-toluolsulfonyl)-D-ribonsäure-γ-lacton (<u>79</u>)	156

17.2.3.	Hydrolyse von (+)-2,3-O-Isopropyliden-5-O-(p-toluolsulfonyl)-D-ribonsäure- γ -lacton (<u>79</u>) und Umsetzung der Reaktionsprodukte mit Diazomethan	157
17.3.	Synthese unter Verwendung der Benzyliden-schutzgruppe	159
17.3.1.	Benzaldehyd-dimethylacetal (<u>108</u>)	159
17.3.2.	(-)-2,3-O-[(R)-Benzyliden]-D-ribonsäure- γ -lacton (<u>81 a</u>) u. (-)-2,3-O-[(R)-Benzyliden]-D-ribonsäure- γ -lacton (<u>81 b</u>)	160
17.3.3.	(-)-2,3-O-[(R)-Benzyliden]-5-O-(p-toluolsulfonyl)-D-ribonsäure- γ -lacton (<u>84</u>)	164
17.3.4.	(-)-2,3-O-[(R)-Benzyliden]-5-chlor-5-desoxy-D-ribonsäure- γ -lacton (<u>83</u>)	165
17.3.5.	(+)-5-O-p-Toluolsulfonyl-D-ribonsäure- γ -lacton (<u>80</u>)	167
17.3.6.	(S)-(+)-3-p-Toluolsulfonyloxy-1,2-propandiol (<u>10 a</u>)	169
17.3.7.	(S)-(+)-2,3-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1-propanol-p-toluolsulfonat (<u>53 a</u>)	171
17.3.8.	(S)-(-)-2,3-Bis(2,2-dimethylpropionyloxy)-1-propanol-p-toluolsulfonat (<u>54 a</u>)	171
18.	<u>(S)-Glycerin-p-toluolsulfonat (10 a) aus α-Methyl-D-glucopyranosid</u>	172
18.1.	6-O-(p-Toluolsulfonyl)- α -methyl-D-glucopyranosid (<u>87</u>)	172
18.2.	(S)-(+)-3-p-Toluolsulfonyloxy-1,2-propandiol (<u>10 a</u>)	174
19.	<u>(S)-α-Monochlorhydrin (92) aus D-Ribonsäure-γ-lacton</u>	176
19.1.	(-)-5-Chlor-5-desoxy-2,3-O-isopropyliden-D-ribonsäure- γ -lacton (<u>90</u>)	176
19.2.	(-)-5-Chlor-5-desoxy-D-ribonsäure- γ -lacton (<u>91</u>)	177

19.3.	(S)-(+)-3-Chlor-1,2-propandiol (<u>92</u>)	179
19.4.	(S)-(+)-2,3-Bis[[[1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]- 1-Chlorpropan (<u>93</u>)	180
20.	<u>(S)-α-Monobromhydrin (97 a) aus D-Ribonsäure-γ-lacton</u>	182
20.1.	Bromierung nach Einführung der Schutzgruppe	182
20.1.1.	(-)-5-Brom-5-desoxy-2,3-O-isopropyliden- D-ribonsäure- γ -lacton (<u>94</u>)	182
20.1.2.	(-)-2,3-O-(R)-Benzyliden-5-brom-5-desoxy- D-ribonsäure- γ -lacton (<u>96 a</u>)	184
20.2.	Bromierung und Einführung der Schutzgruppe	185
20.2.1.	(-)-5-Brom-5-desoxy-2,3-O-isopropyliden- D-ribonsäure- γ -lacton (<u>94</u>)	185
20.2.2.	(+)-2,3-O-(R)-Benzyliden-5-brom-5-desoxy- D-ribonsäure- γ -lacton (<u>96 a</u>)	186
20.3.	(+)-5-Brom-5-desoxy-D-ribonsäure- γ -lacton (<u>95</u>)	187
20.3.1.	Darstellung aus <u>94</u>	187
20.3.2.	Darstellung aus <u>96 a</u>	188
20.4.	(S)-3-Brom-1,2-propandiol (97 a)	188
20.5.	(+)-3-Brom-1,2-propandiol-bis(2,2-dimethylpropionat) (<u>98</u>)	190
21.	<u>Umsetzung von Malondialdehyd-Tetrabutylammoniumsalz (50)</u>	191
21.1.	zu (R)-(+)-3-[2,3-Bis[[[1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl] oxy]propoxy]-2-propenal (<u>5 a</u>)	191
21.1.1.	mit (S)-2,3-Bis[[[1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]- 1-propanol-benzolsulfonat (<u>99</u>)	191
21.1.2.	mit (S)-2,3-Bis[[[1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]- 1-propanol-p-toluolsulfonat (<u>53 a</u>)	192

21.1.3.	mit (S)-2,3-Bis[[[1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]- 1-Chlorpropan (<u>93</u>)	192
21.2.	zu (R)-(-)-3-[[[E)-3-Oxo-1-propenyl]oxy]-1,2-propandiol- bis(2,2-dimethylpropionat)(<u>57 a</u>) bzw. zum Racemat (<u>57</u>)	193
21.2.1.	mit (S)-(-)-2,3-Bis(2,2-dimethylpropionyloxy)- 1-propanol-p-toluolsulfonat (<u>54 a</u>)	193
21.2.2.	mit ($\pm$)-3-Chlor-1,2-propandiol- bis(2,2-dimethylpropionat) (<u>55</u>)	194
21.2.3.	mit ($\pm$)-3-Brom-1,2-propandiol- bis(2,2-dimethylpropionat) (<u>98</u>)	195
22.	<u>Darstellung und Hydrierung von (S)-Fecapentaen-12 (I a)</u>	195
22.1.	1-[(R)-2,3-Bis[[[1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy] propoxy]-6-[[tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]- 1,7,9-dodecatrien-4-in-3-ol (<u>58 a</u>)	195
22.2.	(R)-1-[(2,3-Bis[[[1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy] propoxy]-1,3,5,7,9-dodecapentaen (<u>8 a</u>)	196
22.3.	(S)-(+)-3-Dodecyloxy-1,2-propandiol (<u>100</u>)	196
22.3.1.	(S)-Fecapentaen-12 (<u>I a</u>) und katalytische Hydrierung zu <u>100</u>	196
22.3.2.	(R)-(-)-2,2-Dimethyl-4-[(dodecyloxy)methyl]- 1,3-dioxolan (<u>102</u>)	198
22.3.3.	Hydrolyse von <u>102</u> zu <u>100</u>	199
23.	<u>Darstellung von (S)-Fecapentaen-14 (II a)</u>	200
23.1.	(E,E)-2,4-Nonadienal (<u>103</u>)	200
23.2.	(E,E)-4,6-Undecadien-1-in-3-ol (<u>104</u>)	201

23.3.	2-[[[E,E)-1-Ethynyl-2,4-nonadienyl]oxy]- tetrahydro-2H-pyran (<u>105</u>)	203
23.4.	1-[(R)-2,3-Bis[[[1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy] propoxy]-6-[[tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]- 1,7,9-tetradecatrien-4-in-3-ol (<u>106 a</u>)	204
23.5.	(R)-1-[2,3-Bis[[[1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy] propoxy]-1,3,5,7,9-tetradecapentaen (<u>107 a</u>)	205
23.6.	(S)-[(all-E)-1,3,5,7,9-Tetradecapentaenyloxy]- 1,2-propandiol (<u>II a</u>)	206
24.	<u>Strukturverzeichnis der dargestellten Verbindungen</u> <u>und ihre Zuordnung im experimentellen Teil</u>	208
25.	<u>Zusammenfassung</u>	216
26.	<u>Literaturverzeichnis</u>	217

Verwendete Abkürzungen:

nBu	n-Butan
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
py	Pyridin
S	Schutzgruppe
TBDMS	(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl
TBDPS	(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydro-2H-pyran-2-yl
TMS	Tetramethylsilan
Tos	p-Toluolsulfonyl
DC	Dünnschichtchromatographie Dünnschichtchromatogramm
SC	Säulenchromatographie
rflx	Rückfluß
Red.	Reduktion

1. Einleitung

1.1. Exogene Krebsnoxen des Darmes

Darmkrebs zählt neben Lungenkrebs zu den Haupttodesursachen in den westlichen Ländern, insbesondere in Europa, Nordamerika, Australien und Neuseeland. Allein in Westdeutschland sterben jährlich etwa 16500 Menschen an dieser Erkrankung der Verdauungsorgane (Lit.^{1, 2}).

1975 waren in der Bundesrepublik von 152400 Todesfällen wegen Krebs 13 % bei den Männern und 16 % bei den Frauen Karzinomen im Darmbereich zuzuschreiben (Lit.²). Für 1985 verzeichnete das Statistische Landesamt 152423 Krebstote bei einem etwa gleichen Anteil an Männern und Frauen. Mit 8.8 % männlichen und 10.0 % weiblichen Darmkrebsopfern ist bei einer im Vergleich zu 1975 ähnlichen Gesamtzahl an Krebstoten ein deutlicher Rückgang an letalen Darmkarzinomen feststellbar. Diese Tendenz scheint weiter anzuhalten, denn auch 1986 wurden gegenüber dem Vorjahr wieder weniger Darmkrebstote gezählt. Da die Gesamtzahl der an bösartigen Tumoren verstorbenen Personen noch nicht erfaßt ist, ist derzeit für 1986 die prozentuale Verteilung der tödlichen Krebsarten noch unbekannt (Lit.³).

Während Darmkrebs in Westeuropa und Nordamerika besonders häufig auftritt, ist diese Tumorart in Osteuropa seltener vertreten. Das niedrigste Vorkommen wird in Asien, Afrika und Südamerika mit Ausnahme von Argentinien und Uruguay beobachtet (Lit.⁴).

Augenscheinlich kommt für die Entstehung von Darmkrebs äußeren und nicht genetischen Faktoren entscheidende Bedeutung zu; dies konnte anhand von vergleichenden Studien über das Auftreten dieser Tumorart

bei Auswanderern und bei der Bevölkerung ihrer alten Heimat gezeigt werden. So stieg für Japaner mit der Umsiedelung nach den Vereinigten Staaten das Risiko, an Darmkrebs zu erkranken (Lit.^{5, 6}). Bei der aus Europa stammenden Bevölkerung Israels findet man diese Tumorart häufiger als bei den aus dem afrikanischen oder asiatischen Raum stammenden Einwanderern, die ihre Ernährungsgewohnheiten beibehielten (Lit.⁷). Ebenso tritt bei schwarzen Amerikanern Darmkrebs 10 - 20 mal häufiger auf als bei den abstammungsmäßig verwandten Westafrikanern (Lit.⁴).

Differenzierte Untersuchungen ergaben eine signifikante Abhängigkeit der Tumorfrequenz von Alter und Geschlecht der erfaßten Personen. Mit der höheren Lebenserwartung der in den westlichen Industrienationen lebenden Menschen steigt auch das Risiko einer Krebserkrankung (Lit.^{2, 6}). Die Hauptursache für Darmkrebs liegt aber in den typischen Ernährungsgewohnheiten der westlichen Zivilisation. Eine wachsende Anzahl von Studien (Lit.^{2, 4, 8, 9}) belegt, daß an tierischem Eiweiß und vor allem Fett reiche Nahrung, die zudem durch sogenannte Veredelung von Ballaststoffen befreit wurde, ein hohes Risiko für Darmkrebs mit sich bringt.

Bemerkenswert ist die gegenläufige Tendenz des Auftretens von Karzinomen in Magen und Darm. Magenkrebs kommt besonders häufig in Japan vor, gefolgt von Costa Rica, Chile und einigen osteuropäischen Ländern. Am geringsten sind außer den Entwicklungsländern die USA, Kanada und Australien betroffen (Lit.¹⁰). Aufgrund epidemiologischer Untersuchungen wird vermutet, daß eine kohlenhydratreiche, fett- und eiweißarme Ernährung mit wenig pflanzlicher Frischkost auslösend wirkt. Problematisch ist in diesem Zusammenhang, daß eine Diät, die vielleicht gegen Magenkrebs schützt, wahrscheinlich zu Dickdarm- und Brustkrebs dis-

poniert (Lit.²).

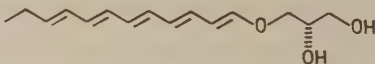
1.2. Entdeckung und Strukturaufklärung der 'Fecapentaene'

W. R. Bruce und Mitarbeiter berichteten 1977 (Lit.¹¹), daß sie in der Feces von Personen mit 'westlichen' Ernährungsgewohnheiten Substanzen entdeckt hatten, deren direkte mutagene Eigenschaften sich im Ames-Test zeigten. In dem von B. N. Ames entwickelten Bakterientest für Chemikalien hatten sich 90 % aller bekannten Humankarzinogene als mutagen erwiesen (Lit.¹²). Die Mutagenität der von Bruce et al. entdeckten Substanzen ist auch heute noch das wichtigste Indiz für ihre Kanzerogenität.

In der Folgezeit wurden durch mehrere Arbeitsgruppen der oben erwähnte Zusammenhang zwischen den Ernährungsgewohnheiten und dem Auftreten von Darmkrebs bzw. der Nachweisbarkeit der Mutagene als Risikofaktor erhärtet (Lit.^{6, 7, 13, 14, 15}). Von der Entdeckung bis zur Strukturaufklärung sollten jedoch fünf Jahre vergehen, in denen die Arbeitsgruppen um W. R. Bruce und um D. J. I. Kingston miteinander in Konkurrenz lagen. Aus den Exkrementen einer Person konnten wöchentlich nur µg - Mengen der mutagenen Substanzen gewonnen werden. Ihre außerordentliche Empfindlichkeit gegenüber Luft und Spuren von Säuren erschwerten die Handhabung beträchtlich. Ein Durchbruch gelang der Arbeitsgruppe um Kingston: Diese Wissenschaftler inkubierten Exkremente mit Gallensäuren und konnten damit die Produktion dieser mutagenen Stoffe um den Faktor 10 - 50 steigern (Lit.^{13, 16}). Wie T. Wilkins feststellte, enthält auch der Stuhl von Personen mit hohem Darmkrebsrisiko

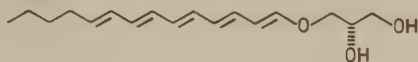
eine überdurchschnittliche Konzentration an Gallensäuren. Mikrobiologische Untersuchungen ergaben, daß die Mutagene als Metaboliten anaerober Bakterien entstehen, die sich von fünf Species von Bacteroides ableiten lassen. Von über 40 getesteten Species waren nur fünf zur Mutagenproduktion fähig. Da diese Bacteroides zu den gängigsten Species der Darmflora gehören, können sie nicht der alleinige Grund für die Entstehung der mutagenen Substanzen sein. Wilkins glaubt, daß sich die Mutagene von bestimmten Precursor - Verbindungen ableiten lassen, die jedoch bislang noch unbekannt sind. (Lit.^{15, 17}).

Durch die Möglichkeit der in vitro - Erzeugung der Mutagene war die Beschaffung größerer Mengen dieser Substanzen erleichtert worden. Die durch Inkubation erhaltenen Mutagene reichten nun aus, erste Versuche zur Strukturaufklärung zu erlauben. 1980 konnte man schon wesentliche Charakteristika dieser Substanzen: Die an der Luft instabilen Verbindungen können durch Beimengung von butyliertem Hydroxytoluol stabilisiert werden. Durch Oxidation an der Luft verlieren diese Stoffe ihre Mutagenität. Außerdem erfahren dabei ihre UV- Maxima, die für ausge dehnte konjugierte π -Systeme typisch sind, eine Blauverschiebung von 320, 340 und 365 nm nach 295, 310 und 325 nm (Lit.¹³). Nach mehreren Strukturvorschlägen für die Mutagene, nach denen diese N-Nitroso - Verbindungen (Lit.¹¹), mehrfach ungesättigte Chlor- (Lit.¹³) oder makrocyclische Verbindungen sein sollten (Lit.¹⁸), gelang Kingston und Wilkins 1982 die Strukturaufklärung: Sie identifizierten das von ihnen isolierte Mutagen als (S)-3-(1,3,5,7,9-dodecapentaenyloxy)-1,2-propan diol (I a). Die Autoren nahmen an, daß die Verbindung als Substanz-



Ia

gemisch von E/Z - Isomeren bzgl. einer oder mehrerer Doppelbindungen natürlich vorkommt (Lit.¹⁹). Wenige Tage nach der Mitteilung von Kingston et al. erschien auch von Bruce und Mitarbeitern (Lit.²⁰) die Veröffentlichung der unabhängig erfolgten Strukturaufklärung von I a und von einem weiteren Mutagen, das als (S)-3-(1,3,5,7,9-tetradecapentaenyloxy)-1,2-propadiol erkannt worden war.



IIa

Bei späteren Untersuchungen fanden und isolierten die Arbeitsgruppen um Kingston und Wilkins ebenfalls das Mutagen II a neben I a. Die Verbindungen I a und II a lagen in der Feces eines Spenders im Verhältnis 20 : 1 vor (Lit.²¹).

Hochungesättigte Strukturen wie I a und II a waren noch nie unter den bisher bekannten Mutagenen festgestellt worden. W. R. Bruce prägte für diese Verbindungen die Bezeichnungen (S)-Fecapentaen-12 und (S)-Fecapentaen-14, mit denen er auf die Herkunft von I a und II a und deren fünffach ungesättigte Alkylkette Bezug nimmt (Lit.²⁰).

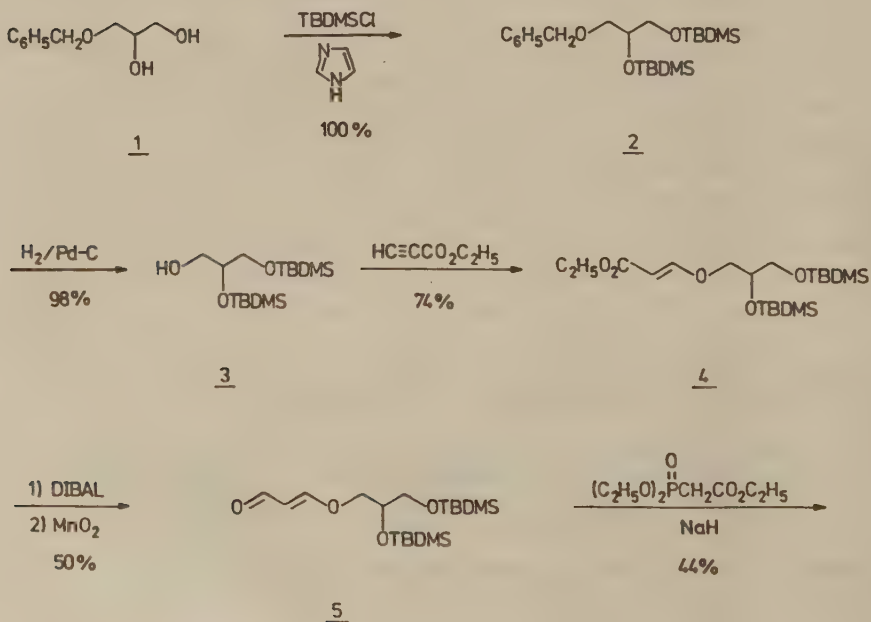
2. Literaturbekannte Synthesen von Fecapentaen-12 (I)

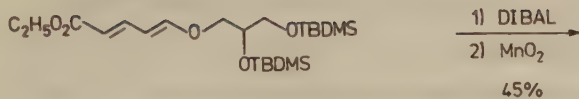
Da die Fecapentaene nur mit Mühe aus menschlichen Fäkalien oder aus in vitro - Bakterienkulturen zu isolieren waren, begannen mehrere Arbeitskreise bald nach der Strukturaufklärung von I a und II a nach

einer effizienten Synthese vor allem für I (a) zu suchen, um seine mögliche Rolle bei der Entstehung von Darmkrebs aufklären zu können. Die dazu nötigen biologischen Untersuchungen erfordern Grammengen des Mutagens.

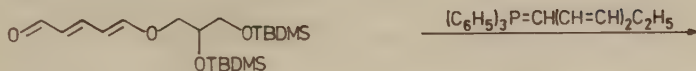
2.1. Synthese von Kingston et al.

Nach ihrer 1982 publizierten Strukturaufklärung von (S)-Fecapentaen-12 (I a) (Lit.¹⁹) gelang der Arbeitsgruppe um D. G. I. Kingston 1983 auch erstmals die Synthese des racemischen Mutagens (I) (Lit.²²):

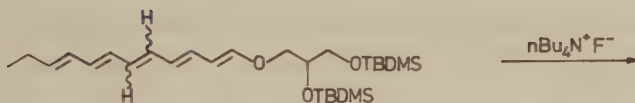




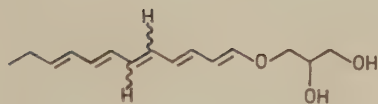
6



7



8'



I'

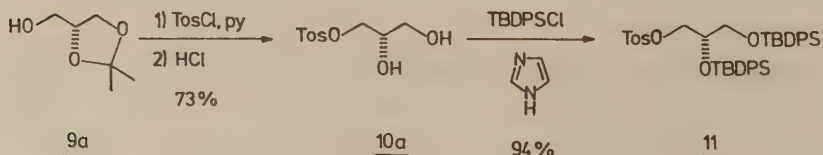
Nach Umsetzung von racemischem Glycerinmonobenzylether (1) zum Bis-tert.-butyldimethylsilylether (2) und hydrogenolytischer Abspaltung der Benzylgruppe entstand zunächst der freie Alkohol 3, der in einer Michaeladdition mit Propiolsäureethylester zum Enolether (4) reagierte. Nach Reduktion der Esterfunktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und nachfolgender milder Oxidation mit Mangandioxid lag das Propenalderivat 5

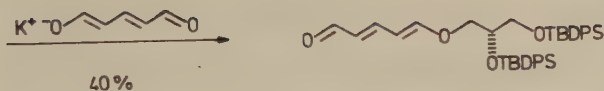
vor, das in einer Wittig-Horner-Reaktion mit Diethyl-(ethoxycarbonylmethyl)-phosphonat zu dem ungesättigten Ester 6 umgesetzt wurde. Durch nochmalige Reaktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Oxidation mit Mangandioxid entstand der gegenüber 5 um eine CH=CH - Einheit verlängerte Aldehyd 7; dieser ergab mit dem aus (E,E)-2,4-Heptadienyltriphenylphosphoniumbromid gebildeten Ylid ein E/Z-Gemisch des silylierten Fecapentaen-12 (8'). Zuletzt erfolgte die Deblockierung der beiden OH-Gruppen zum cis/trans-Gemisch des Zielmoleküls.

Leider wurde die erzielte Ausbeute der Schlüsselreaktion der Synthese, d. h. der Wittigreaktion, nicht angegeben, so daß davon ausgegangen werden muß, daß dieser Syntheseschritt den Autoren Schwierigkeiten bereitete. Auch für die letzte Stufe, die Silyletherspaltung, fehlt die Angabe der Ausbeute. Ein unübersehbarer Nachteil von Kingstons Synthese liegt in der frühen Einführung der sensiblen Enoletherfunktion, die sieben Folgereaktionen überstehen muß.

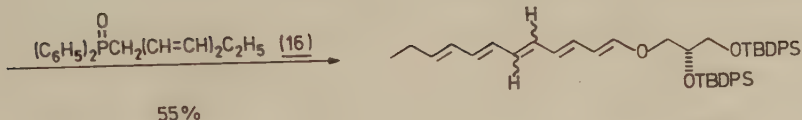
2.2. Synthese von Nicolaou et al.

1984 veröffentlichten Nicolaou et al. die zweite Fecapentaen-12 - Synthese, die in wenigen Reaktionsschritten zum natürlichen (S)-Enantiomeren I a' führt (Lit.²³):

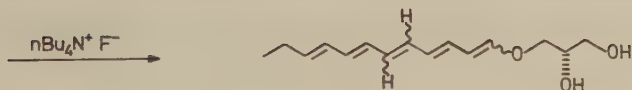




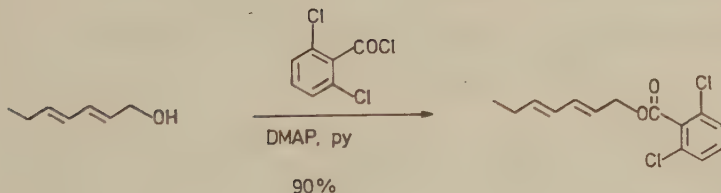
12



13

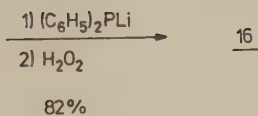


1a'



14

15



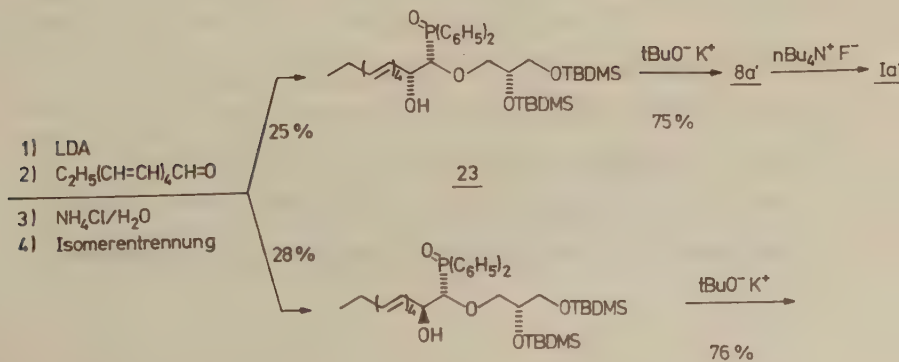
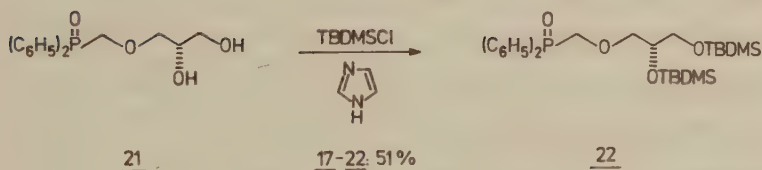
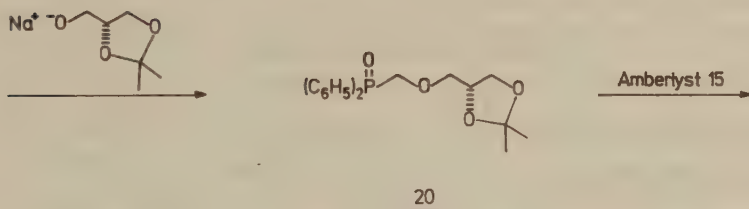
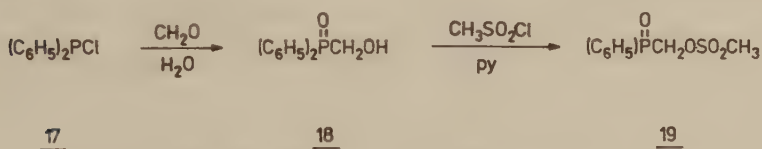
Der ausgehend von (R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol (9 a) in drei Stufen hergestellte silylierte p-Toluolsulfonsäureester 11 wurde mit dem Kaliumsalz von Glutacondialdehyd zum Gemisch der (E,E)- und

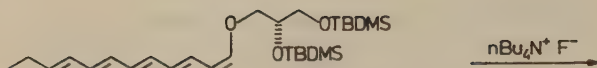
(E,Z)-Isomeren des Dienals 12 umgesetzt. Zu der mit Ausnahme der Schutzgruppen gleichen Verbindung 7 gelangte Kingstons Synthese weit mühsamer. Nach chromatographischer Auftrennung des Isomerengemisches wurde der E,E-Enolether 12 durch Reaktion mit (E,E)-2,4-Heptadienyldiphenylphosphin-oxid (16), das in drei Stufen aus (E,E)-Heptadienol (14) zugänglich war, in das silylgeschützte (all-E)-(R)-Fecapentaen-12 (13) überführt. Wieder diente Tetrabutylammoniumfluorid zur Freisetzung der Zielverbindung, die nun erstaunlicherweise als Gemisch der (E,Z)-Enolisomeren (I a') vorlag. Diese Isomerisierung der Enoletherbindung war bei eigenen Versuchen nie zu beobachten. Alle mit diesem Gebiet beschäftigten Autoren stellten bis-
übereinstimmend fest, daß die Enoletherdoppelbindung der Fecapentaene mit Sicherheit in der E-Form vorliegt und auch im Gegensatz zu den übrigen π -Bindungen nicht isomerisiert (Lit.^{21, 24, 25}).

Die Synthese Nicolaous vermeidet es, die empfindliche Enoletherfunktion über viele Reaktionsschritte mitzuschleppen, sondern baut in einer konvergenten Synthese zwei Vorstufen auf, die in einem Schritt zu Dodecapentaenkette vereinigt werden. Dennoch vermag die Synthese ebenfalls nicht den Eindruck zu hinterlassen, daß sie sich zur Herstellung von Grammengen des Zielmoleküls eignete; bereits auf der Stufe von 12 geht fast die Hälfte des synthetisierten Enolethers verloren, da das in 30 %iger Ausbeute entstandene, unerwünschte (E,Z)-Isomere abgetrennt werden mußte. Eigentlich entbehrt diese Isomerentrennung jeder Logik, wenn - wie die Autoren angeben - letztlich doch die Zielverbindung als Isomerengemisch I a' vorliegt. Auch hier fehlt die Angabe der Ausbeute im letzten Reaktionsschritt.

2.3. Synthese von van der Gen et al.

Nach der 1983 publizierten Synthese von Modellverbindungen für Fecapentaene (Lit.²⁶) veröffentlichten van der Gen et al. 1984 die Darstellung der racemischen E/Z-Gemisches (I) (Lit.²⁷) und 1985 die Synthese der chiralen E- und Z-Isomere von (S)-Fecapentaen-12 (I a) über gemeinsame Vorstufen (Lit.²⁵):





25



26

Durch Einwirkung einer wässrigen Formaldehydlösung auf Chlordiphenylphosphin (17) entstand Hydroxymethyldiphenylphosphinoxid (18), das in der Folgereaktion in das Methansulfonat 19 umgewandelt wurde. Dieses reagierte mit dem Natriumsalz des bereits von Nicolaou benutzten (R)-Glycerinacetonids (9 a) zum chiralen Phosphinoxid 20 ab. Auf dieser Stufe wurde die nur unter sauren Bedingungen abspaltbare Isopropylidenschutzgruppe durch die später leicht im neutralen Medium entfernbaren Silylschutzgruppen ersetzt. Im ersten Schritt der nun folgenden Wittig-Horner-Reaktion entstand durch Verknüpfung von 22 mit (all-E)-2,4,6,8-Undecatetraenal, das nach literaturbekannten Methoden (Lit.²⁷) in einer Ausbeute von 45 % über zwei Stufen hergestellt worden war, das Diastereomergemisch aus 23 und 24. Dieses konnte jedoch durch Säulenchromatographie in die pro-E- (23) und pro-Z-Verbindung (24) aufgetrennt werden. Die beiden Verbindungen wurden nun jeweils durch Einwirkung von Kaliumtert.-butylat in die Enoether 8 a' und 25 überführt und durch Einwirkung von Fluorid in nicht angegebener Ausbeute ihrer Schutzgruppen entledigt.

Mit dieser Synthese wurden erstmals getrennt definierte Isomere von optisch aktivem Fecapentaen-12 hergestellt. Bedingt durch die für manche Syntheseschritte geringen Einzelausbeuten sind aber große Mengen an Ausgangsmaterial erforderlich, um das Isomere I a mit der dem Naturstoff entsprechenden E-Enoletherdoppelbindung in Grammengen zu erhalten.

2.3. Diskussion

Seit Kingstons Strukturaufklärung von (S)-Fecapentaen-12 (Lit.^{19, 21}), mußte davon ausgegangen werden, daß dessen Polyengerüst bei einem Teil, vielleicht sogar Großteil der theoretisch möglichen 32 cis/trans-Isomeren in der stabilsten all-E - Form vorliegt. Durch ¹H NMR - Spektroskopie war die E-Konfiguration besonders leicht für die Enoletherdoppelbindung zu beweisen, da das bei tiefstem Feld erscheinende Proton, das 1-H (O-CH=CH), eine Kopplungskonstante von 12.5 Hz aufweist. Auch wenn Kingston annahm, daß das Fecapentaen-12 beim 'Stehenlassen' isomerisiert (Lit.¹⁹), erscheint es doch sinnvoll, das Polyen in einer definierten Konfiguration herzustellen, um gegebenenfalls bei biologischen Tests eine unterschiedliche Wirkung einzelner cis/trans - Isomere feststellen zu können. Auf jeden Fall sollte die Enoletherdoppelbindung trans-konfiguriert sein.

Keine der vorgestellten Synthesen vermag diese Bedingungen befriedigend zu erfüllen. Alle Autoren verwendeten zum Aufbau der Pentaenkette mindestens einmal Wittig- bzw. Wittig-Horner-Reaktionen, die als nicht stereospezifisch gelten. Durch chromatographische Trennung des Wittig-Horner-Zwischenprodukts gelang es van der Gen et al. zwar zu

zwei definierten Isomeren von (S)-Fecapentaen-12 zu gelangen; das Isomere 26 besitzt jedoch die Enoletherdoppelbindung in der Z-Form und entspricht somit sicher nicht dem Naturstoff.

Es lag daher nahe, nach einem neuen, stereospezifischen Weg zum Aufbau des Polyengerüsts zu suchen.

3. Synthesestudien zur Darstellung von (all-E)-Fecapentaen-12 anhand einer Modellverbindung

3.1. Retrosynthetische Analyse von (all-E)-1-Ethoxy-1,3,5,7,9-dodecapentaen (III) bis zu literaturbekannten Vorstufen

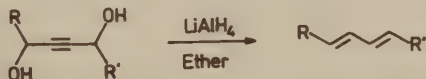
Bei den zunächst vorgenommenen Syntheseversuchen blieb der Glycerylrest von I bzw. I a unberücksichtigt. Die Modellverbindung (all-E)-1-Ethoxy-1,3,5,7,9-dodecapentaen (III) sollte das erste Syntheseziel sein, bei dem das volle Augenmerk auf den möglichst stereospezifischen Aufbau des Polyenrests gerichtet werden konnte.



III

Zum Zeitpunkt des Beginns der vorliegenden Arbeit war erst die Synthese D. G. I. Kingstons bekannt, die wie in 2.1. ausgeführt aufgrund ihrer vielen Stufen, der geringen Ausbeuten und des resultierenden Produktgemisches nicht zu überzeugen vermochte. Die Wittigreaktion hatte

sich hier nicht bewährt. Es bot sich aber eine andere, seit 1954 bekannte Methode zur Darstellung von trans-Polyenen an, die Whiting-Reaktion (Lit.²⁸). Durch Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf verschieden substituierte Acetylendicarinole waren so zwei, jeweils trans-konfigurierte, konjugierte Doppelbindungen erzeugt worden:

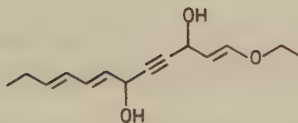


Dieses Syntheseprinzip wurde schon kurz nach seiner Veröffentlichung von O. Isler et al. erfolgreich für Synthesen in der Carotinoidreihe eingesetzt (Lit.²⁹).

Die retrosynthetische Analyse von III läßt, will man die Whiting-Methode verwenden, mehrere Schnittstellen zu. Mit der folgenden Dissektion konnten käufliche bzw. literaturbekannte Precursor Verwendung finden:



III



27

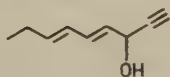


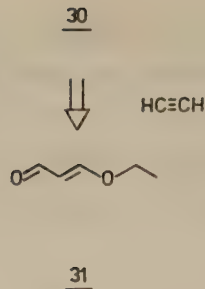
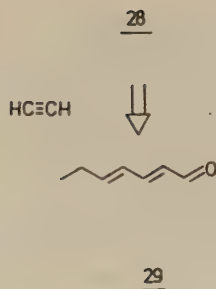
31

oder



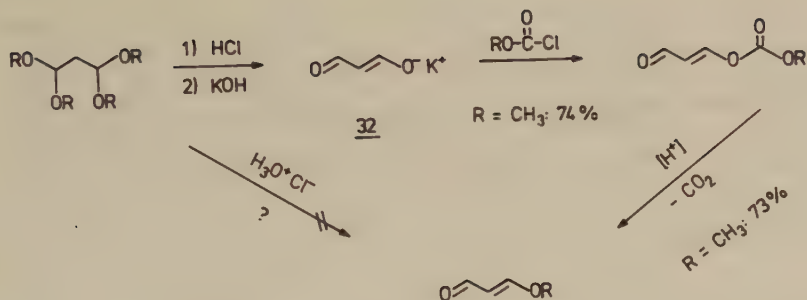
29



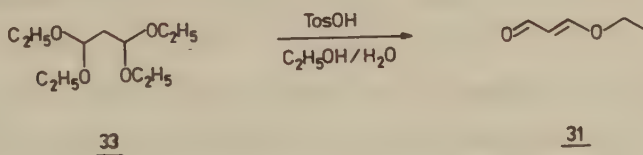


Das Acetylendicarbinolderivat (27) kann aus zwei verschiedenen Vorstufenpaaren, 28 und 31 bzw. 30 und 29, aufgebaut werden, die sich ihrerseits auf nur drei Edukte, nämlich 29, 31 und Acetylen zurückführen lassen. Die Verknüpfung der einzelnen 'Bausteine' geschieht jeweils durch Alkinylierung des jeweiligen Aldehydes.

Neben Acetylen ist mittlerweile auch (E,E)-2,4-Heptadienal (29) käuflich zu erwerben bzw. kann nach einem bewährten Verfahren von Pippen und Nonaka (Lit.³⁰) leicht in Molmengen hergestellt werden. (E)-3-Ethoxypropenal (31) ist entsprechend der Kingstonschen Methode zur Darstellung von 5 aus Propiolsäureethylester durch Addition von Ethanol, Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Oxidation mit Braunstein nur in niedrigen Ausbeuten bei unverhältnismäßig hohem Aufwand synthetisierbar (Lit.³¹). Effektiver ist die Methode eines russischen Autorenteam (Lit.³²), durch saure Hydrolyse von 1,1,3,3-Tetraalkoxypropan und nachfolgende Titration mit Alkalihydroxid das Malondialdehydanion herzustellen und dieses nach Veresterung mit einem Alkylchlorformiat säurekatalysiert in das entsprechende β-Alkoxyacrolein umzuwandeln. Während Klimko et al. berichteten (Lit.³³), daß die direkte Freisetzung von β-Alkoxyderivaten nur aus C-2 - monoalkylsubstituierten 1,1,3,3-Tetraalkoxypropanen in befriedigender Ausbeute möglich sei, ge-



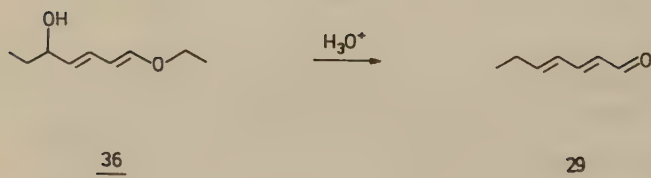
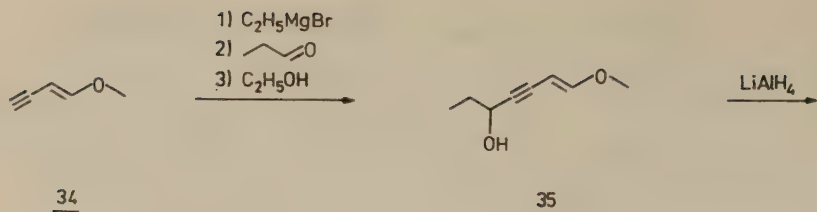
lang es Marnett und Tuttle unter Anwendung der Methode von Rüegg (Lit.³⁴) durch partielle Hydrolyse von Tetraethoxypropan selektiv 3-Ethoxypropenal zu erzeugen (Lit.³⁵). Die Verbindung (31) gilt als sehr labil; beim Erwärmen neigt sie zur Polymerisation, an der Luft oxidiert sie leicht und sie hydrolysiert bei Anwesenheit von Feuchtigkeit (Lit.³³).



3.2. Synthesen der Modellverbindung III

3.2.1. Syntheseversuch über die 'klassische' Whitingreaktion

Die Herstellung von (E,E)-2,4-Heptadienal (29) erfolgte nach Lit.³⁰ ausgehend von 1-Methoxybuten-3-in (34), das mithilfe von Ethylmagnesiumbromid deprotoniert und an Propionaldehyd addiert wurde. Das nach Reduktion von 35 entstandene Intermediat 36, ein vinyloges Halbacetal, wurde nicht isoliert, sondern durch Aufarbeitung mit wässriger Säure gleich

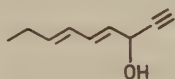


in den ungesättigten Aldehyd (29) überführt, der nach Destillation in 84 %iger over-all-Ausbeute anfiel. Mit dieser Synthese wurden bereits zwei Reaktionen aufgeführt, die für die folgenden Stufen von Bedeutung sein würden:

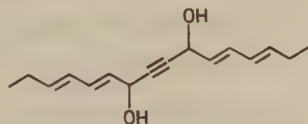
- 1) Die Reaktion von Lithiumaluminiumhydrid mit einem Propargylalkohol, die hier jedoch mechanistisch anders verläuft als die noch zu besprechende Whiting-Reaktion, nämlich über eine trans-Addition von Lithiumaluminiumhydrid an die $\text{C}\equiv\text{C}$ - Doppelbindung bei gleichzeitiger Komplexierung von Aluminium durch den Alkoholatsauerstoff (Lit.³⁶).
- 2) Die säurekatalysierte Enoleterspaltung, die als unerwünschte Reaktion oft zur Zerstörung der Fecapentaene und ihrer Vorstufen führen sollte.

Für die in der nächsten Stufe durchgeführte Ethinylierung von (E,E)-2,4-Heptadienal gibt es in der Literatur einige Vorbilder: Die von Stansbury et al. beschriebene, präparativ unkomplizierte Methode - die Reaktion von Aldehyd und Acetylen findet in einer Suspension von Kaliumhydroxid in 1,2-Dimethoxyethan statt - eignet sich vornehmlich für

gesättigte Aldehyde, versagt aber bei verschiedenen ungesättigten Aldehyden wie dem 29 vergleichbaren 2,4-Hexadienal, wo sie nur zu Polymeren führt (Lit.³⁷). Die bislang gebräuchlichste Methode zur Darstellung von Propargylalkoholen ist die Reaktion von Natriumacetylid mit dem betreffenden Aldehyd in flüssigem Ammoniak, dessen Handhabung man im Labor gerne umgeht (Lit.³⁸). Ein neueres, aminfreies Verfahren von M. Midland (Lit.³⁹) versprach gerade auch für ungesättigte Aldehyde gute Ausbeuten an Ethylierungsprodukt. Dabei wird bei -78°C eine entsprechende Menge vorgereinigtes Acetylen (Lit.³⁹) in absolutes Tetrahydrofuran eingeleitet und mit n-Butyllithium zum Monolithiumacetylid umgesetzt. Dieses reagiert mit dem zugetropften Aldehyd zum Additionsprodukt, einem Alkoholat, aus dem das Produkt bei der wässrigen Aufarbeitung freigesetzt wird. 28 wurde nach dieser Methode dargestellt und nach Destillation des Rohprodukts in 73 %iger Ausbeute analysenrein erhalten. ^1H NMR-spektroskopisch konnte im Destillationsrückstand 3,5,11,13-Hexadecatetraen-8-in-7,10-diol (37)

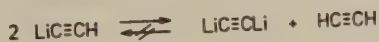


28



37

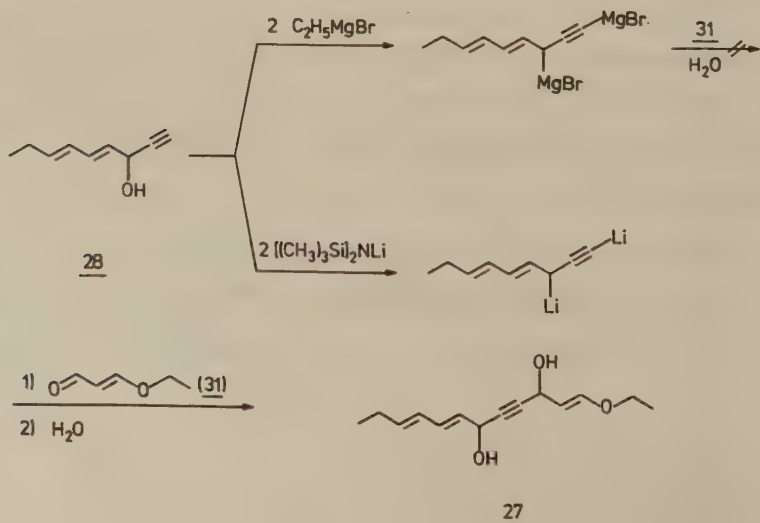
nachgewiesen werden. Dieses Nebenprodukt entstand durch Addition von zwei Molekülen 29 an Dilithiumacetylid, das durch irreversible Disproportionierung des thermodynamisch metastabilen Monolithiumacetylids gebildet worden war.



Diese Nebenreaktion findet statt, wenn die Temperatur einer Lösung des Monolithiumsalzes in Tetrahydrofuran -78°C wesentlich übersteigt. Speziell größere als 100 mmol - Ansätze erfordern bei der stark exothermen Reaktion von n-Butyllithium mit Acetylen eine besonders eingehende Kühlung.

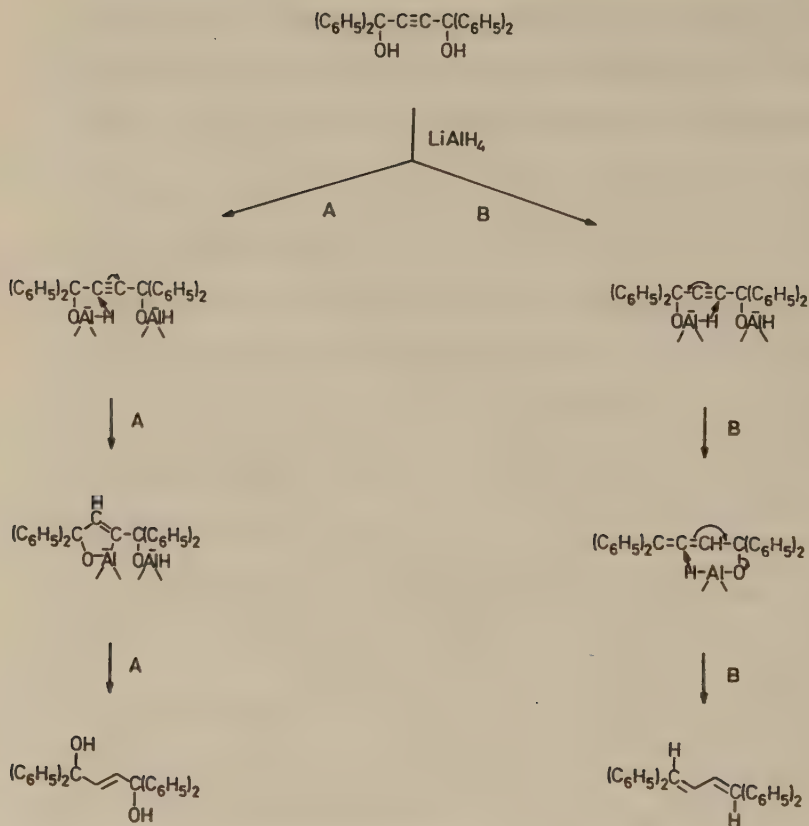
Durch partielle Hydrolyse von 1,1,3,3-Tetraethoxypropan mit wässriger p-Toluolsulfonsäure (s. Abb. S. 17) analog dem Rüeggischen Verfahren (Lit.³⁴) entstand ein aufgrund gebildeter Malondialdehydpolymere (Lit.³⁵) oranges Rohprodukt, aus dem durch Säulenchromatographie (E)-3-Ethoxypropenal (31) in 64 %iger Ausbeute isoliert wurde. Das entsprechende Z-Olefin wurde nicht beobachtet. Lt. Marnett et al. verläuft die Bildung von 3-Methoxypropenal aus dem Bis-(dimethyl)-acetal nicht mit so hoher Selektivität (Lit.³⁵)

Nun konnte in einer zweiten Alkinylierungsreaktion der Aufbau der C_{12} -Kette aus den Vorstufen 28 und 31 erfolgen. Das zunächst entsprechend der Synthese von 2,4-Heptadienal (s. Abb. S. 18) hergestellte Grignardreagens besaß jedoch eine zu geringe Nucleophilie, um mit dem elektronenreichen Aldehyd (31) reagieren zu können. Dünnschichtchromatographisch war kein Additionsprodukt nachweisbar.



Wurde 28 dagegen mit zwei Äquivalenten im Handel erhältlicher Bis-(tri-methylsilyl)-lithiumamid-Lösung umgesetzt, reagierte das entstandene Dianion unter C-C - Verknüpfung mit 31 und das Additionsprodukt (27) konnte nach wässriger Aufarbeitung und Tieftemperatursäulenchromatographie über Florisil in 54 %iger Ausbeute gewonnen werden.

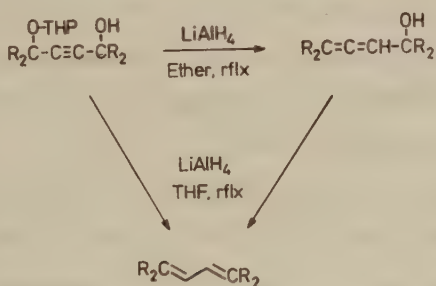
Das polyfunktionelle, vinyloge Halbacetal (27) mit dem für die 'klassische' Whiting-Reaktion nötigen α, α' -Dihydroxyacetylen-Strukturelement reagierte jedoch nicht mit der vielfach beobachteten Selektivität (Lit.^{29, 40, 41}) unter Bildung zweier konjugierter (E,E)-Doppelbindungen. Lt. ^1H NMR-Spektrum entstand das Pentaen (III) nur zu etwa 30 %; aus Gründen, auf die später noch näher eingegangen wird, gelang die chromatographische Isolation von III nur in Ausbeuten unter 10 %. Die übrigen gebildeten Produkte, deren R_f -Werte zwischen dem von 27 und III lagen, konnten nicht aufgetrennt und identifiziert werden. Wie aus dem ^1H NMR - Spektrum zu ersehen ist, dürfte es sich um Verbindungen mit partiell hydriertem Doppelbindungssystem handeln. Auch in der Literatur sind Fälle bekannt, in denen unter den Bedingungen der Whiting-Reaktion entweder eine Vielzahl von Produkten entstand oder die Bildung der (E,E)-Doppelbindungen nicht die Hauptreaktion war. So konnten Demole und Enggist (Lit.⁴¹) bei der Synthese eines Tabakaromastoffes nach Reduktion der α, α' -Dihydroxyacetylenvorstufe mit Lithiumaluminiumhydrid fünf verschiedene Produkte isolieren, wobei das Whiting-Produkt noch in vier verschiedenen Stereoisomeren anfiel. Lutz et al. (Lit.⁴²) erhielten bei der Reduktion von 1,1,4,4-Tetraphenyl-2-buten-1,4-diol mit Lithiumaluminiumhydrid das Whiting-Produkt nur zu 25 %, aber (E)-1,1,4,4-Tetraphenyl-2-buten-1,4-diol zu 61 %. Folgender Mechanismus wurde vorgeschlagen:



Weg A entspricht der Reduktion einfacher α -Hydroxyacetylene mit Lithium-aluminiumhydrid (Lit.³⁶), die bei der Synthese von 29 (s. Abb. S. 18 Anwendung fand. Weg B führt zum Whiting-Produkt über ein α -Hydroxyallenylsystem, das, obwohl es noch reduzierbar ist, gelegentlich das Hauptprodukt darstellt (Lit.⁴², Fußnote 15).

3.2.2. Synthesen über die 'modifizierte Whiting-Reaktion'

Nachdem sich für die Darstellung von III die 'klassische' Whiting-Reaktion als präparativ wertlos erwiesen hatte, blieb noch die Möglichkeit, von einer von Claesson und Bogentoft (Lit.⁴³) eingeführten Variante dieser Reaktion Gebrauch zu machen. Die Autoren hatten festgestellt, daß sich unter Anwendung der Methode von Landor et al. (Lit.⁴⁴) die aus α -Tetrahydropyranyloxy- α' -hydroxyacetylenderivaten zunächst entstandenen Allene unter schärferen Reaktionsbedingungen zu 1,3-Dienen reduziert werden. Der Mechanismus dieser Reaktion entspricht Weg B des Lutzschen Mechanismus' (s. Abb. S. 22). Die mit 80 % angegebene, gute Ausbeute empfahl diese modifizierte Whiting-Reaktion auch für die Fecapentaensynthese.

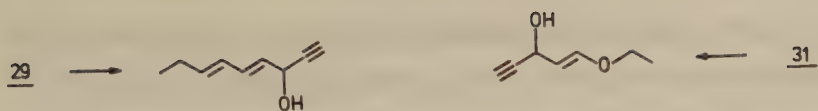


Das bereits erwähnte α -Hydroxyacetylenderivat 28 reagierte mit 3,4-Dihydro-2H-pyran unter Katalyse einiger Tropfen konzentrierter Salzsäure oder besser einer Spatelspitze Pyridinium-p-toluolsulfonat (Lit.^{44, 45}) zum Tetrahydropyranylether 38 ab, der durch Chromatographie über wenig Kieselgel als analysenreine Flüssigkeit gewonnen wurde. Mit dem Tetrahydropyranylnest wurde ein zweites asymmetrisches Zentrum eingeführt. Die dadurch entstandenen, chromatographisch trenn-

baren diastereomeren Enantiomerenpaare konnten als Gemisch in der weiteren Synthese eingesetzt werden. Bei kleinen Ansätzen zur Darstellung von 38 erwies sich auch die Hochvakuumdestillation als praktikable Reinigungsmethode. Jedoch entstanden bei längerer thermischer Belastung, die bei der Destillation größerer Mengen von 38 unvermeidlich wurde, erhebliche Mengen an Retroadditionsprodukt.

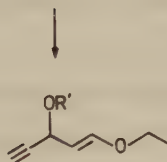
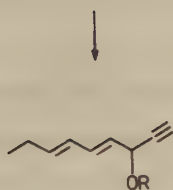
Für die nächste Stufe, die Kopplung des Alkins 38 mit dem Aldehyd 31, bewährte sich der Tetrahydropyranylrest auch als Schutzgruppe, die es ermöglichte, ein Äquivalent Base einzusparen, das für die Deprotonierung des freien Alkohols (28) nötig war (s. Abb. S. 20). Am besten gelang die Darstellung des Alkinierungsproduktes 41 bei Verwendung von frisch destilliertem Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid als Base; nach Säulenchromatographie bei -30°C über Florisil erhielt man 41 als blaßgelbes Öl in 78 %iger Ausbeute. Wurde die im Handel erhältliche, einmolare Lösung der Base als Reagens eingesetzt, betrugen die erzielten Ausbeuten nur 50 - 60 %. Ebenso wie bei 28 gelang auch bei 38 nicht die Kopplung mit 31 unter Grignardbedingungen.

Nach den von Landor et al. bzw. Claesson und Bogentoft (Lit.^{44, 43}) vorgeschlagenen Reaktionsmechanismen sollte die Allen- bzw. 1,3-Dien-Darstellung unabhängig von der verwendeten OH-Schutzgruppe sein, wenn man von sterischen Effekten absieht. Da der Tetrahydropyranylrest nur säurekatalysiert eingeführt werden kann, sich dieses aber bei säureempfindlichen Molekülen verbietet, war es von prinzipiellem Interesse, auch unter basischen Bedingungen einföhrbare OH-'Schutzgruppen' auf ihre Eignung für die modifizierte Whitingreaktion zu überprüfen. So ließ sich das α -Hydroxyacetylen 28 in nach Destillation 77 %iger Ausbeute in den Trimethylsilylether 39 umwandeln. Die Überführung in das Lithiumacetylid



28

30



R = THP: 38

40: R' = Si(CH₃)₃

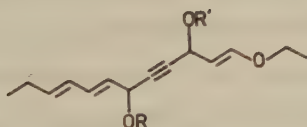
R = Si(CH₃)₃: 39

1) Li[Si(CH₃)₃]₂
2) 31

1) Li[Si(CH₃)₃]₂
2) 29

27

$\xrightarrow[\text{NICH}_3)_3]{\text{TMSCl}}$



$\xleftarrow[\text{NICH}_3)_3]{\text{TMSCl}}$

41

27:

R = H

R' = H

41:

R = THP

R' = H

42:

R = Si(CH₃)₃

R' = H

43:

R = H

R' = Si(CH₃)₃

44:

R = THP

R' = Si(CH₃)₃

45:

R = Si(CH₃)₃

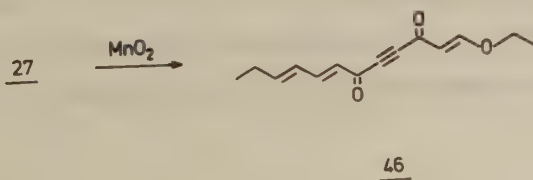
R' = Si(CH₃)₃

erfolgte wieder mit im Handel erhältlicher Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamidlösung, die Kopplung mit (E)-Ethoxypropenal (31) schloß sich an. Nach üblicher Aufarbeitung und Tieftemperatursäulenchromatographie über Florisil fiel das Additionsprodukt (42) in 59 %iger Ausbeute als gelbes Öl an. Somit erwies sich der Trimethylsilylrest beim Aufbau der C₁₂-Kette als eine dem Tetrahydropyranylrest praktische ebenbürtige Schutzgruppe.

Wie bereits in dem Retrosyntheseschema auf Seite 15/16 angedeutet, sollte der Aufbau des Polyensystems auch von der Enoletherseite her möglich sein. Tatsächlich gelang auch die Ethinylierung von (E)-3-Ethoxypropenal (31) nach der Midlandschen Methode in einer Ausbeute von 68 % an destilliertem Produkt (30). Das vinyloge Halbacetal 30 war so säureempfindlich, daß es sich in nicht basenbehandeltem Deuteriochloroform in Minutenfrist zersetzte, wie ein ¹H NMR-Spektrum zeigte. Somit schied der Tetrahydropyranylrest als in der Folgereaktion einführbare Schutzgruppe aus; der analoge Trimethylsilylether dagegen war unter Standardbedingungen herstellbar und lag nach Destillation als farblose Flüssigkeit (40) in einer Ausbeute von 72 % vor. (E)-1-Ethoxy-3-(trimethylsilyloxy)-1-penten-4-in (40) wurde auch mit käuflicher Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid-Lösung in die Lithiumverbindung überführt, an die (E,E)-2,4-Heptadienal addiert wurde. Nach Säulenchromatographie des Kopplungsproduktes über Florisil bei -30°C erhielt man 43 in unbefriedigender Ausbeute (37 %) als gelbes Öl, das zudem noch ca 10 % nicht abtrennbare Verunreinigungen enthält.

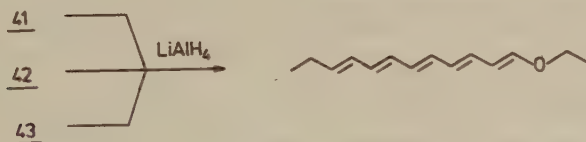
Bei der Synthese und Isolierung der polyfunktionellen Enoletherderivate 27, 41, 42 und 43 traten erstmals größere präparative Schwierigkeiten auf. Schon die Ausgangssubstanzen 2,4-Heptadienal (29) und

3-Ethoxypropenal (31) neigten beim Stehenlassen bei Raumtemperatur ohne Schutzgas zu raschen Oxidations- und Polymerisationsreaktionen, wie durch Gewichtszunahme, Verfärbung und Verharzung offenkundig wurde. Dennoch waren diese Substanzen durch Destillation bzw. Chromatographie über Kieselgel leicht zu reinigen. Durch Ethinylierung von 2,4-Heptadienal (29) resultierte ein im Vergleich mit dem Eduktaldehyd (29) eher stabileres Produkt, das unterhalb von 10°C sogar kristallin war. Die gleiche Reaktion führte dagegen bei 3-Ethoxypropenal (31) zu einem deutlich instabileren, extrem säurelabilen Produkt (30), das durch Chromatographie über Kieselgel zerstört wurde. Aus dem vinylogenen Carbonsäureester 31, einer unter der UV-Lampe bei 254 nm stark fluoreszierenden Verbindung, war ein elektronenreiches, gegenüber elektrophilem Angriff (durch Protonen) empfindliches vinyloges Halbacetal mit hypsochrom verschobenem Absorptionsmaximum entstanden. Das Pentenin-derivat 30 konnte aber dennoch leicht auf destillativem Weg rein erhalten werden. Dies war bei den Kopplungsprodukten 27, 41, 42 und 43 aufgrund ihres hohen Molekulargewichtes nicht mehr möglich. Nur das durch Oxidation mit Braunstein aus dem α,α' -Dihydroxyacetylenderivat 27 gewonnene Diketon 46 besaß eine - ähnlich wie 3-Ethoxypropenal (31) - genügend stabilisierte Enoetherfunktion, die die Chromatographie über Kieselgel unbeschadet überstand. (Das Diketon 46 reagierte bei der Reduktion unter Whiting-Bedingungen vergleichbar unspezifisch wie das Diol 27 und fand daher keine weitere Verwendung.) In den angefertigten Dünnschicht-



chromatogrammen der C₁₂-Enoletherderivate 27, 41, 42 und 43 waren stets zumindest leichte Zersetzungsspuren zu erkennen. Säulenchromatographie über Kieselgel bewirkte fast immer eine fast quantitative Spaltung der Enolether in Aldehyd und Alkohol wie im letzten Schritt der 2,4-Heptadienalдарstellung (s. Abb. S. 18). Das war zunächst erstaunlich, da die Säulenchromatographie gegenüber der Dünnschichtchromatographie als die mildere Methode gilt. Eine Überprüfung des pH von 'Platten'- bzw. 'Säulenkieselgel' (jeweils von Merck) ergab unterschiedliche Werte. Der pH von entionisiertem Wasser (pH = 5.3) änderte sich beim Einrühren von Säulenkieselgel nicht, erhöhte sich aber etwas beim Suspendieren von Plattenkieselgel (pH = 5.7). Der höhere pH der stationären Phase und die kürzere Laufzeit bei der Dünnschichtchromatographie könnten die im Vergleich zur Säulenchromatographie geringere Zersetzung der Verbindungen 27, 41, 42 und 43 erklären. 27 konnte durch präparative Schichtchromatographie auf Dünnschichtplatten erstmals rein dargestellt werden. Um die Enoletherfunktion zu stabilisieren, wurde die Verbindung 41 durch Umsetzung mit Trimethylchlorsilan/Triethylamin in das vinylloge Vollacetal 44 umgewandelt. Der Silylether (44) sollte nach chromatographischer Reinigung durch Spaltung mit Fluorid wieder in die Ausgangsverbindung 41 überführt werden. Jedoch auch 44 wurde bei der Säulenchromatographie über Kieselgel quantitativ in aldehydische Zersetzungsprodukte umgewandelt. Der von Verbindung 27 abgeleitete Disilylether (45) verhielt sich analog. Lt. ¹H-NMR-Spektrum war selektiv die Trimethylsilylgruppe des vinylogen Vollacetals abgespalten worden. Die Möglichkeit durch Einführung sterisch gehinderter Silylgruppen doch noch zu 'kieselgelstabilen' Enolethern zu gelangen, wurde nicht weiter verfolgt, weil mittlerweile eine einfache Methode zur Reinigung von Verbindung 27

und der abgeleiteten Derivate gefunden wurde. Als neue stationäre Phase fand nun Florisil (Fluka) Anwendung. Eine Aufschlammung dieses Magnesiumsilikats in Wasser hatte pH = 8. Da bei Raumtemperatur auch bei Säulenchromatographie über Florisil immer noch - wenn auch wenig - Zersetzungsprodukte auftraten, wurden Säulen mit Kühlmantel verwendet, die sich mithilfe eines Kryostaten bequem kühlen ließen. Eine Manteltemperatur von -30°C bewährte sich für die schonende Chromatographie auch größerer Mengen an 41 und 42. Die Verbindungen wurden ^1H NMR-spektroskopisch rein erhalten.



III

Die drei verschiedenen Vorstufen 41, 42 und 43 wurden unter den gleichen Bedingungen der modifizierten Whiting-Reaktion unterworfen, die für alle Verbindungen zum gleichen Ergebnis führte. Vom Reduktionsmittel Lithiumaluminiumhydrid wurden - bewährten Literaturvorschriften (Lit. ^{40 - 44}) folgend - vier Moläquivalente in THF vorgelegt und, damit die Deprotonierung der einwertigen Alkohole ohne lokale Überhitzung erfolgen konnte, auf etwa -78°C gekühlt. Nach Zugabe des jeweiligen Edukts und Entfernung des Kühlbads entstand langsam eine giftgrüne Lösung, deren Farbe wohl auf die Bildung eines resonanzstabilisierten Polyenylianions zurückzuführen sein dürfte. Bei der Aufarbeitung nach etwa dreistündiger Reaktionszeit bewirkte schon der erste Kontakt mit nicht wasserfreiem Lösungsmittel einen sofortigen Farbumschlag nach gelb. Alle nun folgenden Arbeitsschritte wie Ausschütteln und Umkristallisieren fanden unter Stick-

stoff- bzw. Argonatmosphäre statt und in Anwesenheit kleiner Mengen des von Corey et al. eingeführten Radikalfängers 3-tert.-butyl-4-hydroxy-5-methylphenylsulfid (Lit.⁴⁶). Das in quantitativer Ausbeute erhaltene gelbe, feinkristalline Rohprodukt zeigte bei der Dünnschichtchromatographie zwar nur einen Flecken, dessen R_f -Wert weitgehend unabhängig vom Lösungsmittel war; aber durch ^1H NMR-Spektroskopie wurde offenkundig, daß das aus dem α -Alkoxy- α' -hydroxyacetylenderivat spezifisch gebildete 1,3-Dienfragment als cis/trans-Isomerengemisch vorlag. Die spektroskopisch bestimmte Ausbeute des Hauptmengenisomeren betrug 75 %. Auch Bohlmann und Mannhardt berichteten (Lit.⁴⁷), daß die von Nayler und Whiting als all-trans bezeichneten Polyene (Lit.⁴⁸), die mit Hilfe der Whiting-Reaktion hergestellt worden waren, aufgrund der Lage der Absorptionsmaxima auch cis-Doppelbindungen enthalten mußten; dies ging aus der Lage der nach kürzeren Wellenlängen verschobenen Absorptionsmaxima hervor.

Eigentlich war zu erwarten gewesen, daß unter den milden Reaktionsbedingungen die Reduktion auf der Stufe des α -Hydroxyallens stehen bleiben würde. (vgl. Lit.⁴³). Sogar die Allene werden oft erst bei der Temperatur siedenden Diethylethers gebildet. Die vollständige (modifizierte) Whiting-Reaktion erfordert in der Regel noch schärfere Bedingungen (Lit.^{43, 49}). Daß im vorliegenden Fall die 1,3-Dienbildung bei so niedriger Temperatur erfolgte, ist sicherlich darauf zurückzuführen, daß das Whiting-Strukturelement von π -Systemen flankiert ist. Die austretenden Hydroxy- bzw. Alkoxyfunktionen sitzen jeweils in Allylpositionen, die den Übergang von der sp^3 - in die sp^2 -Hybridisierung erleichtern.

Als sensible Sonden zur Unterscheidung einzelner Isomeren von III dienten die nach 1. Ordnung interpretierbaren ^1H NMR-Signale des Enol-

etherprotons (Dublett), der Methylprotonen (Triplett) und der Methylenprotonen (Quartett) der Ethoxygruppe. Im 80 MHz- ^1H NMR-Spektrum vom Rohprodukt war das Dublett des Enoetherprotons verbreitert und unscharf, die Methylenprotonen präsentierten sich als zwei Quartetts unterschiedlicher Intensität im Abstand von 4 Hz und die Methylprotonen als drei Triplets im Abstand von 2 Hz. Das Quartett stärkerer Intensität trat bei höherem Feld auf, das intensitätsstärkste Triplett war von den schwächeren flankiert. Das Verhältnis der gebildeten Isomeren zeigte eine deutliche Lösungsmittelabhängigkeit. In der Reihenfolge Diethylether < Ethylenglykoldimethylether $\approx$ Dioxan $\approx$ Tetrahydropyran < Tetrahydrofuran stieg das Verhältnis zugunsten des Hauptmengenisomeren bei der Whiting-Reaktion. In Ethylenglykoldimethylether lief die Reduktion sehr langsam ab, in 2,2,5,5-Tetramethyltetrahydrofuran setzte die Umsetzung erst nach Zugabe von Tetrahydrofuran ein. Bei der Säulenchromatographie über Florisil bei -30°C mit unpolaren Lösungsmittelgemischen wurden im Rohprodukt vorhandene Verunreinigungen abgetrennt. Das chromatographierte Polyen (III) konnte so in Ausbeuten bis 20 % gewonnen werden und zeigte im ^1H NMR-Spektrum ein gegenüber dem Rohprodukt verändertes Isomerenverhältnis: das Hauptmengenisomere war deutlich weniger geworden. Bohlmann und Mannhardt hatten in der oben bereits zitierten Veröffentlichung (Lit.⁴⁷) auch berichtet, das durch Zugabe einer Spur Jod cis-Polyene in die thermodynamisch stabileren trans-Polyene umgewandelt und diese aufgrund ihrer signifikanten Schwerlöslichkeit leicht abgetrennt werden konnten. Demzufolge war bei der Tieftemperaturchromatographie wahrscheinlich die am schwersten lösliche all-E-Verbindung III auskristallisiert und nicht eluiert worden. Die niedrige Ausbeute nach der Chromatographie war ein erstes Indiz dafür, daß das schwerlösliche (all-E)-Polyen als Haupt-

mengenisomeres entstanden war. Um diese Vermutung zu belegen, wurden ca 50 mg des durch eine modifizierte Whitingreaktion in Ether aus der Vorstufe 41 gewonnenen Rohprodukts im ^1H NMR-Röhrchen in 0.5 ml Tetrachlorkohlenstoff unter Stickstoffatmosphäre mit 40 μl einer 1 %igen Lösung von Jod in Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Im Rohspektrum waren die Methylen-signale der Ethoxygruppe als zwei Quartetts fast gleicher Intensität erschienen. Wie die ^1H NMR Spektren zeigten, hatte sich nach sich nach einstündiger Aufbewahrung der Probe das Isomerenverhältnis sichtbar zugunsten des Hauptmengenisomeren verschoben, nach weiteren 1:5 Stunden trat dieser Effekt noch deutlicher zutage. Das bei der Whiting-Reaktion in Tetrahydrofuran zu etwa 75 % entstehende Hauptmengenisomere entsprach ^1H NMR-spektroskopisch dem im Isomerisierungsversuch gebildeten Hauptprodukt und mußte demnach das (all-E)-Polyen III darstellen. Um die reine all-trans-Verbindung zu gewinnen, wurde das rohe Whitingprodukt in wenig Essigester gelöst und bei -30°C auskristallisiert. Es entstanden blaßgelbe, pulverähnliche Kristallplättchen, die unter Sauerstoffausschluß isoliert wurden. Das ^1H NMR-Spektrum des in 21 %iger Ausbeute erhaltenen Polyens (III) wies für die nach erster Ordnung interpretierbaren Signale scharfe Peaks auf, die keinen Zweifel an der Isomerenreinheit der Verbindung offenließen. Weitere Kristallfraktionen waren nicht mehr so rein und besaßen einen deutlich tieferen Schmelzpunkt. Lt. ^1H NMR-Spektrum war in der Mutterlauge noch weitere all-trans-Verbindung enthalten, die jedoch aufgrund der relativ guten Löslichkeit dieses Polyens nicht abgetrennt werden konnte.

Die Alkinylierungsreaktion zum Aufbau der C_{12} -Kette und die nachfolgende Reduktion zum Pentaensystem konnten auch als 'Eintopfreaktion' durchgeführt werden. Diese Methode bewährte sich besonders bei Verwen-

dingung des Silylethers 40, da das Kopplungsprodukt (43) mit 2,4-Heptadienal (29) nicht rein erhalten werden konnte. Nach der ohne Isolierung des Zwischenprodukts (43) durchgeführten Synthese fiel III beim Umkristallisieren aus Essigester in 18 %iger Ausbeute als isomerenreines (all-E)-Polyen an.

Die α,α' -Dihydroxyacetylenderivate 44 und 45 mit zwei maskierten OH-Gruppen reagierten unter den Bedingungen der Whiting-Reaktion nicht unter Bildung des Pentaengerüsts, sondern nur unter Reduktion der $C\equiv C$ -Dreifachbindung zur Doppelbindung. Das ist auch nach dem von Claesson und Bogentoft (Lit.⁴³) vorgestellten Mechanismus zu erwarten. Dennoch können α,α' -Dihydroxyacetylenderivate, selbst wenn deren OH-Funktionen als Methylether maskiert sind, zum (E)-1,3-Dien reduziert werden. Als Reduktionsmittel dient hierfür anstelle reinen Lithiumaluminiumhydrids eine als Mc Murry-Reagens bekannte Mischung von $TiCl_3$ und Lithiumaluminiumhydrid (Lit.⁵⁰). Dieses Reagens wurde aber nie zur Darstellung des Ethoxypolyens III eingesetzt, da die mit $TiCl_3$ enthaltene Lewis-säure sehr wahrscheinlich eine Spaltung der Enoetherfunktion bewirkt hätte.

Die Handhabung des Ethoxydodecapentaens (III) erforderte besondere Vorsichtsmaßnahmen. War die Substanz auch nur wenige Minuten Luft und Licht ausgesetzt, gelang es nicht mehr sie vollständig zu lösen. Aus Lösungen von III, die unter Schutzgas bei Raumtemperatur aufbewahrt wurden, schied sich gelbes, polymeres Material ab, das aus Essigesterlösungen als Bodensatz ausfiel, über Tetrachlorkohlenstofflösungen eine schwimmende Schicht bildete. In sorgfältig hergestellten Essigesterlösungen, die etwas 3-tert.-Butyl-4-hydroxy-5-methylphenylsulfid (Lit.⁴⁶) enthielten und unter Lichtausschluß bei $-30^\circ C$ unter Schutzgas aufbe-

wahrt worden waren, war das Polyen noch nach zweijähriger Aufbewahrungszeit fast unverändert enthalten, während in gleich behandelten Tetrachlor-kohlenstofflösungen III auch per Dünnschichtchromatographie nicht mehr nachzuweisen war. Als beste Methode der Aufbewahrung bewährte sich die Lagerung der Substanz in abgeschmolzenen Ampullen unter Argon und Lichtausschluß bei Temperaturen unter -30°C .

Um die Struktur von III auch chemisch zu beweisen, wurde der ungesättigte Enolether katalytisch hydriert. Die Wasserstoffaufnahme von fünf Moläquivalenten entsprach der Theorie. Als Katalysator leistete Palladium auf Aktivkohle gute Dienste, die Verwendung von Platin bewirkte eine partielle Enoletherspaltung und führte zu einem Produktgemisch aus Dodecan und Dodecylethylether (47). Der durch Hydrierung gewonnene unsymmetrische Dialkylether war in seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften mit der durch Williamsonsche Ethersynthese aus Dodecylodid und Natriumethanolat hergestellten Referenzsubstanz (Lit.⁵¹) identisch.

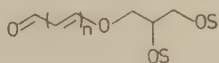
Bei spektroskopischen Untersuchungen von III fallen einige jeweils besonders charakteristische Signale auf: Wie bereits erwähnt, tritt im ^1H NMR-Spektrum, das mit einem 80 MHz-Routinegerät gefahren wurde, das Signal für das Enoletherproton, ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von 12 Hz, besonders deutlich hervor, während die übrigen olefinischen Protonen bei höherem Feld als Multiplett erscheinen. Im IR-Spektrum fällt bei 1001 cm^{-1} eine starke Bande auf, die für C-H - out of plane - Schwingungen bei transkonfigurierten C=C-Doppelbindungen typisch ist. Im UV-Spektrum ergibt das Polyensystem mit einem in Konjugation stehenden Sauerstoffatom drei Banden, deren größte einen molaren Extinktionskoeffizienten von über 60 000 besitzt. Trotz der chemischen Labi-

lität der Verbindung erscheint im Massenspektrum der Molekülpeak als größtes Signal.

Als bester Syntheseweg zur Modellverbindung (all-E)-3-Ethoxy-1,3,5,7,9-dodecapentaen (III) empfahl sich die Darstellung über den Tetrahydropyranylether (38), nachfolgende Kopplung mit 3-Ethoxypropenal (31) und anschließende modifizierte Whitingreaktion. Die für die Synthese ebenfalls verwendeten Trimethylsilylether 39 id 40 sind säure- und bei Anwesenheit von Wasser auch basenlabil. Deshalb erforderten Ansätze mit den metallorganischen Reagentien n-Butyllithium und Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid eine rasche Aufarbeitung, um die Silyletherspaltung zu vermeiden. Dieses Problem stellte sich für die nur gegenüber wässriger Säure labilen Tetrahydropyranylether nicht. Es hat sich auch wieder gezeigt, daß die Einführung der Enoletherfunktion möglichst spät erfolgen sollte. Der Aufbau der C₁₂-Kette von der 'Enoletherseite' brachte nur unnötige Schwierigkeiten mit sich.

4. Synthese von racemischem Fecapentaen-12 (I)

Das Problem der Darstellung des (all-E)-Dodecapentaenylsystems war mit einer relativ einfachen, in wenigen Stufen erfolgten Synthese der Modellverbindung (III) gelöst worden. Es bedurfte formal nur des Ersatzes des Ethylrestes von III gegen einen Glycerylrest, um von III zu I zu gelangen. Ein anstelle von 3-Ethoxypropenal (31) für die Fecapentaen-12 - Synthese benötigtes Glycerinderivat (n = 1) hatten Kingston et al. (Lit.²²) nur auf sehr umständlichem Weg erhalten.



n = 1, 2

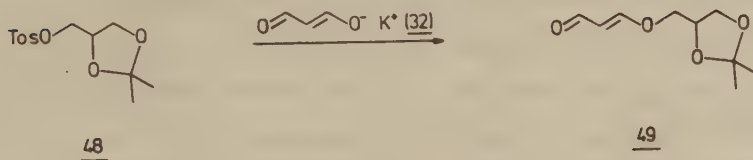
Schutzgruppe

Deutlich einfacher gelangten Nicolaou et al. zum Enoletherderivat ($n = 2$), indem sie ein geschütztes Glycerintosylat mit dem Kaliumsalz von Glutacondialdehyd umsetzten. Wie bereits erwähnt, erhielten die Autoren dabei ein cis/trans-Isomerengemisch, aus dem das (E,E)-Derivat erst chromatographisch isoliert werden mußte.

Es lag nahe, analog der Nicolaouschen Methode durch Sauerstoffalkylierung des Malondialdehydanions das Propenalderivat ($n = 1$) herzustellen. Eine Literaturrecherche ergab, daß O-Alkylierungen des Malondialdehydanions nur mit reaktiven Reagentien wie Alkoxymethylchloriden (Lit.⁵²) erfolgreich durchgeführt worden waren. Die Einführung anderer Alkylreste war nur auf indirektem Weg durch Acylierung mit den entsprechenden Alkylchlorformiaten und anschließende säurekatalysierte CO_2 -Extrusion gelungen (Lit.³², s. Abb. S. 17). Alle diese literaturbekannten Umsetzungen waren entweder mit dem Natrium- oder mit dem Kaliumsalz von Malondialdehyd durchgeführt worden. Für Reaktionen im wasserfreien Medium empfahl sich eher der Einsatz des Kaliumsalzes (32), das in wasserfreier Form auskristallisiert. Das Natriumsalz fällt bei der Darstellung entsprechend der Abbildung S. 17 zunächst als Dihydrat an, dessen Entwässerung längeres, scharfes Trocknen erfordert (Lit.³²).

In ersten eigenen Versuchen wurde zunächst aus dem schon für die Darstellung von 3-Ethoxypropenal (31) verwendeten 1,1,3,3-Tetraethoxypropan durch saure Hydrolyse der instabile Malondialdehyd hergestellt, dieser im Anschluß durch Zugabe einer stöchiometrischen Menge Kalilauge in das Kaliumsalz (32) überführt, das nach Eindampfen, Waschen mit einem Aceton/Ethanol-Gemisch und Trocknen im Hochvakuum als rötliches Pulver erhalten wurde. Die von Kalinina et al. beschriebene Methode (Lit.³²), nach der der freigesetzte Malondialdehyd nur bis zum Äquivalenzpunkt

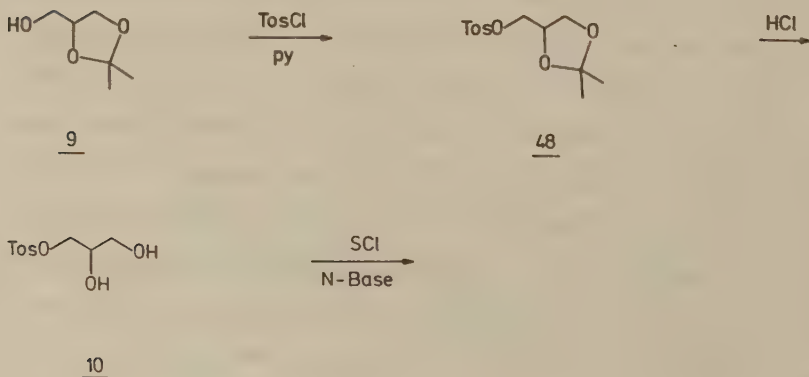
von Phenophtalein mit Kalilauge titriert wird, ergab ein lt. ^1H NMR-Spektrum verunreinigtes Produkt.

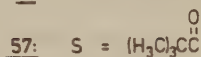
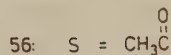
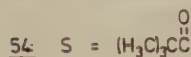
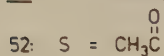
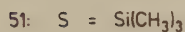
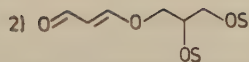
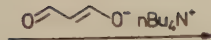
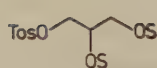


Das Kaliumsalz (32) wurde mit dem p-Toluolsulfonsäureester von racemischem 2,3-O-Isopropylidenglycerin(9) in wasserfreiem Dimethylformamid bei 70°C umgesetzt. Während der achtstündigen Reaktionszeit angefertigte Dünnschichtchromatogramme zeigten nur eine sehr langsame Umsetzung an. Das im Überschuß eingesetzte Salz ging nie vollständig in Lösung. Nach der Aufarbeitung des Ansatzes war im ^1H NMR-Spektrum des Rohproduktes neben dem Edukt nur ein einziges Produkt zu erkennen, das das gewünschte (E)-Propenalderivat (49) darstellte. Da weder das C-Alkylierungsprodukt noch - wie bei der analogen Reaktion des Glutacondialdehydanions - ein cis/trans-Isomerengemisch entstanden war, konnte 49 durch Säulenchromatographie problemlos von dem wesentlich unpolareren Edukt (48) abgetrennt werden. Die niedrige Ausbeute von 7 % war allerdings unbefriedigend und nur durch die geringe Löslichkeit des Kaliumsalzes (32) zu erklären. Ein besseres Ergebnis hatte bereits ein Zusatz von Tetrabutylammoniumbromid zum Reaktionsgemisch zur Folge; durch eine in situ - Umsalzung konnte so die stationäre Konzentration an gelöstem Malondialdehydanion erhöht werden. Es bot sich an, das Tetrabutylammoniumsalz des Malondialdehyds selbst herzustellen. Die einfachste Darstellung von 50 erfolgte - analog der Synthese des Kaliumsalzes (32) durch saure Hydrolyse von 1,1,3,3-Tetraethoxypropan (33) und Um-

setzung des freigesetzten Malondialdehyds mit Tetrabutylammoniumhydroxid. Nach dem Eindampfen blieb ein fester Rückstand zurück, der aus Ethylenglykoldimethylether oder Tetrahydrofuran umkristallisiert, 50 in einer Ausbeute von 66 % ergab. Das Produkt ist wenig löslich in Toluol oder Diethylether, mäßig löslich in Ethylenglykoldimethylether oder Tetrahydrofuran und sehr gut löslich in polaren protischen und polaren aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid aber auch in Methylenchlorid. Das Tetrabutylammoniumsalz (50) ist heute im Handel erhältlich (Lit.⁵³).

Der ungesättigte Aldehyd 49 mit den als Dioxolanderivat maskierten OH-Gruppen hatte für die weitere Synthese keine Bedeutung, da der Isopropylidenrest nur unter sauren Bedingungen entfernt werden kann, bei denen auch der Enolether gespalten werden würde. Zur Blockierung der freien OH-Gruppen, die für die nachfolgenden, aprotischen Reaktionsbedingungen erfordernden Reaktionsschritte nötig war, konnten nur Schutzgruppen Verwendung finden, die im neutralen oder basischen Reaktionsmedium entfernt werden konnten.





Ausgehend von racemischem 2,3-O-Isopropylidenglycerin (9) wurde der p-Toluolsulfonsäureester (48) in 70 %iger Ausbeute hergestellt und aus diesem mit wässriger Salzsäure das Diol (10) quantitativ freigesetzt. Vier verschiedene Schutzgruppen wurden auf ihre Eignung überprüft:

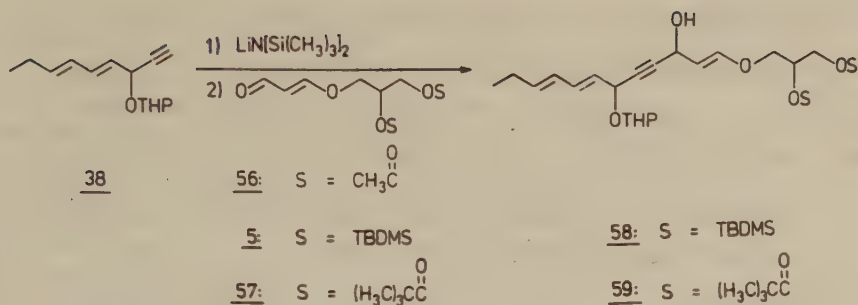
Die Überführung von 10 in die Bis-(trimethylsilyloxy)-Verbindung (51) gelang mit Trimethylsilylchlorid und Triethylamin in THF, die Bis-acetoxy-Verbindung (52) entstand durch Acylierung mit Acetylchlorid bei Verwendung der gleichen Base und des gleichen Lösungsmittels. Die für die Fecapentaensynthese schon bewährten tert.-Butyldimethylsilylschutzgruppen wurden nach einer literaturbekannten Methode (Lit.⁵⁴) über das Silylchlorid mit Imidazol in Dimethylformamid eingeführt. Bei tiefer Temperatur (0°C) gelang die doppelte Veresterung von 10 mit Pivaloylchlorid in Pyridin/Ether trotz langer Reaktionszeit nur in einer Ausbeute von 64 %. Schärfere Reaktionsbedingungen (Tetrahydrofuran/Rückfluß) gewährleisteten zwar die Bisacylierung zu 92 % der Theorie, führten aber gleichzeitig teilweise zur nucleophilen Substitution des Tosylats durch Chlorid, so daß nach chromatographischer Auftrennung 53 % des Toluolsulfonsäureesters 54 und 39 % der Chlorverbindung 55 vorlagen.

Die hergestellten Glycerinderivate (51 - 54) wurden anschließend

mit dem Tetrabutylammoniumsalz von Malondialdehyd (50) in konzentrierter Lösung in wasserfreiem Dimethylformamid bei 40 - 60°C umgesetzt. Dabei bewährte sich ein Zusatz des Radikalfängers 3-tert.-Butyl-4-hydroxy-5-methylphenylsulfid (Lit.⁴⁶), um Polymerisationsreaktionen des entstehenden Aldehyds zu unterdrücken. Der Bis-(trimethylsilyl)-ether 51 konnte allerdings nicht zum gewünschten Propenalderivat umgesetzt werden. Die oben genannten Reaktionsbedingungen hatten eine Abspaltung der Trimethylsilylfunktionen zur Folge. Die Bisacetylverbindung 56 entstand in einer nicht optimierten Reaktion zu 54 % der Theorie. Das bereits von Kingston et al. (Lit.²²) synthetisierte Propenalderivat mit tert.-Butyldimethylsilylschutzgruppen (5, vgl. Abb. S. 6) wurde in 81 %iger Ausbeute erhalten. Die mit sterisch anspruchsvollen tert.-Butylresten substituierten Silylfunktionen erwiesen sich unter diesen Reaktionsbedingungen im Vergleich zu den Trimethylsilylethern als ungleich stabiler. Am besten gelang die O-Alkylierung mit dem mit zwei Pivaloylresten substituierten Glycerintosylat 54. Die Ausbeute am Enol-ether 57 betrug hier 91 %.

Bei den mit Ausnahme mit 51 erfolgreich durchgeführten Umsetzungen entstand in einer chemo- und stereospezifischen Reaktion jeweils nur ein einziges Reaktionsprodukt. Wie die Ethoxyverbindung 31 waren auch die verschieden substituierten Propoxypropenalderivate 56, 5 und 57 sehr oxidationsempfindlich und wurden deshalb unter Stickstoff bei -30°C aufbewahrt.

Nach dem zur Darstellung der Ethoxyverbindung 41 bewährten Verfahren erfolgte auch die Kopplung der Enolether 56, 5 und 57 mit dem als Tetrahydropyranylether geschützten Alkinol 38 zu den polyfunktionellen Enol-ethern.



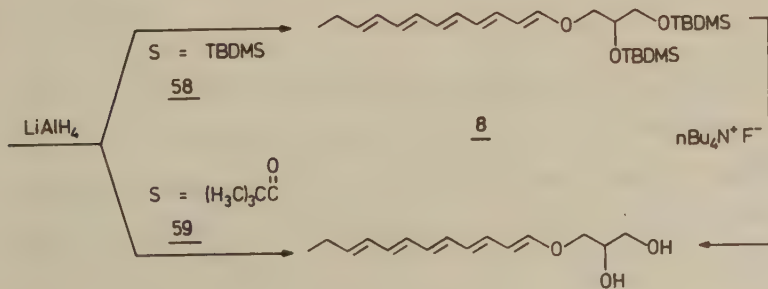
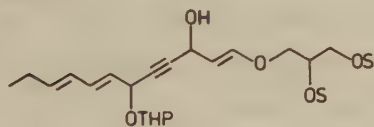
Unter den Reaktionsbedingungen oder später bei der wässrigen Aufarbeitung in jeweils alkalischem Milieu kam es bei der Ausgangsverbindung 56 bzw. beim Alkinylierungsprodukt zur partiellen Abspaltung des Acetylrests. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war nur wenig an erwünschtem Alkinol zu erkennen. Das Dünnschichtchromatogramm wies mehrere Flecken mit geringem R_f -Wert-Unterschied auf, so daß eine chromatographische Trennung wenig erfolgversprechend erschien; der Ansatz wurde verworfen und damit war neben dem Trimethylsilyl- auch der Acetylrest als brauchbare Schutzgruppe ausgeschieden. Die Alkinylierung der Aldehyde 5 und 57 mit ihren sehr basen- bzw. verseifungsstabilen Schutzgruppen verlief dagegen erwartungsgemäß ab. Die erzielten Ausbeuten hingen hauptsächlich von der Qualität der verwendeten Base ab. Bei Verwendung der im Handel erhältlichen einmolaren Lösung des Lithiumamids in Tetrahydrofuran wurde für 58 eine Ausbeute von 52 %, für 59 eine Ausbeute von 61 % erzielt. (Bei später beschriebenen Versuchen mit frisch destilliertem Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid wurden ca 80 % an Kopplungsprodukt isoliert.)

Die modifizierte Whitingreaktion, die entsprechend den Reaktionsbedingungen zur Darstellung der Modellverbindung I durchgeführt wurde, lieferte, ausgehend von 58 in quantitativer Ausbeute ein cis/trans-

Isomerengemisch des silylgeschützten Fecapentaen-12 (8). Diese bzw. die tert.-butyldiphenylsilylgeschützte Verbindung war von allen Autoren, die sich bislang an Synthesen für Fecapentaene versucht hatten als ultimale Vorstufe für I angestrebt worden. Verbindung 8 erfordert besondere Maßnahmen bei der Handhabung. Sauerstoffausschluß ist obligatorisch, das Entgasen der verwendeten Lösungsmittel, das Arbeiten unter Inertgas (Argon oder Stickstoff) und die Vermeidung direkter Lichteinstrahlung ist ratsam. Die Lagerung des gelblichen Öls (8) ist möglich und sollte am besten bei -80°C unter Schutzgas erfolgen. Das Rohprodukt besaß eine ausreichend gute Qualität, um ungereinigt in der letzten Reaktion eingesetzt werden zu können. Für spektroskopische Untersuchungen war es jedoch wünschenswert, den Enolether (8) in möglichst reiner Form zu erhalten. 8 konnte nach Tieftemperaturchromatographie bei -30°C über Florisil mit unpolarem Lösungsmittel als blaßgelbes Öl zu 65 % der Theorie erhalten werden. Ein Ausfrieren der all-trans-Verbindung war im Gegensatz zur Ethoxyverbindung I nicht zu befürchten, da eine Kristallisation des silylgeschützten Fecapentaens (8) auch bei tiefer Temperatur nie zu beobachten war.

Die von Corey eingeführte, vielfach bewährte Deblockierung des Disilylethers 8 mit Tetrabutylammoniumfluorid (Lit.⁵⁴) gelang ebenfalls in quantitativer Rohausbeute. Es erwies sich als wichtig, das Rohprodukt - selbstverständlich unter Berücksichtigung der oben aufgeführten Maßnahmen - durch sorgfältiges Waschen mit Wasser von Tetrabutylammoniumionen zu befreien, die sich bei der Kristallisation von I störend auswirken. Die ersten Versuche, I nach Durchführung dieser literaturbekannten Reaktion zu isolieren, scheiterten. Kingston et al. (Lit.¹⁹) hatten das Fecapentaen-12 als lipophile Substanz beschrieben, die in Chloro-

form, Benzol und Ether gut, in Wasser nicht löslich ist. Nach Aufnehmen des Ansatzes zur Darstellung von I in einem der genannten Lösungsmittel und Ausschütteln mit Wasser konnte aus der organischen Phase nie I gewonnen werden. Verwendete man Essigsäureethylester zum Ausschütteln, blieb nach Abziehen des Lösungsmittels ein hellbeiger, kristalliner Rückstand zurück, der in Chloroform, Benzol und Diethylether praktisch unlöslich war, in Tetrahydrofuran und Acetonitril wenig, in Essigsäureethyl- und -butylester mäßig, lediglich in Dimethylsulfoxid gut löslich war. Der Festkörper erwies sich durch ^1H NMR-Spektroskopie in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ als die Zielverbindung I. Durch Umkristallisieren aus Essigsäureethyl- bzw. -butylester erhielt man in einer Fraktion die all-trans-Verbindung (I) als hellbeige, dünne Kristallblättchen in 38 %iger Ausbeute. Weitere Kristallfraktionen erhöhten die Ausbeute an I um 10 %, waren aber von deutlich schlechterer Qualität. Die Struktur von I wurde durch verschiedene spektroskopische Methoden wie ^1H NMR-, IR-, Massen- und hochauflösende Massenspektroskopie eindeutig bewiesen. Es gelang auch erstmals, die Zusammensetzung des Polyens durch eine 'richtige' Elementaranalyse zu belegen.

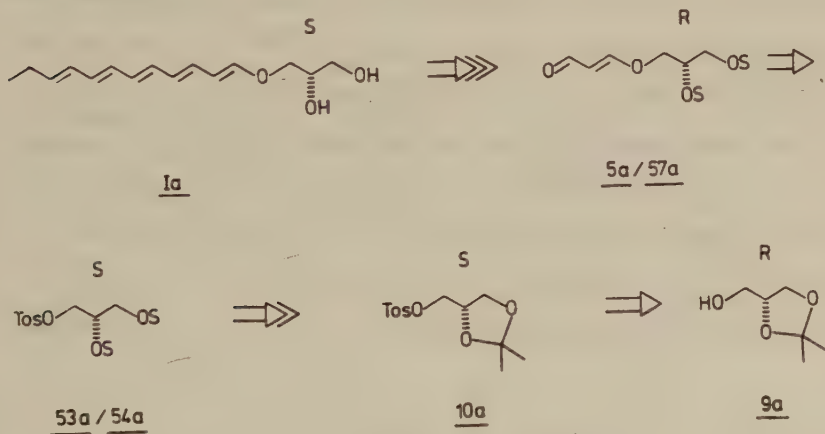


Wurde der Dipivaloyl ester 59 den Bedingungen der Whitingreaktion unterworfen, liefen zwei Reaktionen ab, die einen größeren Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid erforderlich machten. Dünnschichtchromatographisch war festzustellen, daß als erstes die reduktive Abspaltung der Pivaloylreste erfolgte, dann erst entstand langsam die grüne Lösung, die das Einsetzen der Whiting-Reaktion anzeigte. Nach üblicher Aufarbeitung, jedoch unter Verwendung größerer Mengen an dem polaren Lösungsmittel Essigsäureethylester, die nötig waren, um das Fecapentaen in Lösung zu halten, und einmaligem Umkristallisieren erhielt man das Produkt in 30 %iger Ausbeute. Es war in allen analytischen Daten identisch mit der aus dem Disilylether 8 hergestellten Substanz (I). Die Verwendung der neuen, in der Fecapentaensynthese bislang nicht üblichen Pivaloylschutzgruppen für den Glycerylrest ermöglichte die erste Synthese von I ohne die 'traditionellen' Silylschutzgruppen; gleichzeitig wurde die Synthese um eine Stufe verkürzt. Wenn man die Erfahrungen aus der Herstellung der Modellverbindung III zugrundelegt, sollte es auch möglich sein, beginnend mit der Kopplung des Aldehyds (57) mit dem als Tetrahydropyranylether geschützten Alkinol (38) in einer Eintopfreaktion zum Fecapentaen-12 (I) zu gelangen. Diese Variante der Synthese wurde allerdings noch nicht überprüft, da bislang die Optimierung der Einzelreaktionen im Vordergrund stand.

5. Synthese optisch aktiver Glycerinderivate für die Darstellung von S-Fecapentaenen

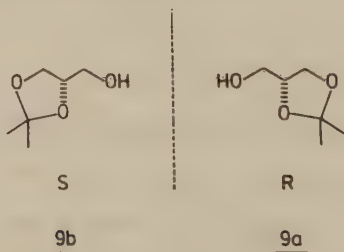
5.1. Retrosynthetische Analyse des (S)-Glycerylrests der Fecapentaene und literaturbekannte Synthesen geeigneter Precursor

Es war gelungen, eine effiziente Synthese für racemisches Fecapentaen-12 (I) zu finden. Das Molekül (I) konnte aus wohlfeilen Grundchemikalien bequem hergestellt werden. Um das natürliche (S)-Enantiomere (I a) zu erhalten, kann man sich prinzipiell der gleichen Synthese bedienen, wenn man anstelle von racemischem Solketal (9) von (R)-(-)-1,2-Iso-propylidenglycerin (9 a) ausgeht. Dies wird aus der retrosynthetischen Verfolgung des Glycerylrests leicht ersichtlich.



Optisch aktive Glycerinacetonide sind im Handel erhältlich, jedoch relativ teuer. Das billigere (S)-Enantiomere (9 b) kostet 500 mal mehr als das racemische Material (9), das benötigte (R)-Enantiomere ist etwa fünfmal so teuer wie sein optischer Antipode. Wie ist dieser Preisunterschied zu er-

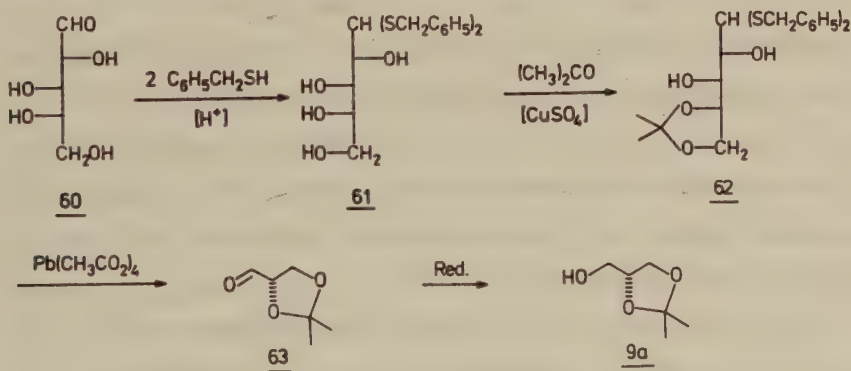
klären? Das S-Solketal ist nach der altbewährten Methode von E. Baer und H. O. L. Fischer (Lit.⁵⁵) leicht zugänglich: Billiges D-Mannit wird in das 1,2,5,6-Diacetonid überführt und dieses mit Bleitetraacetat in zwei Moleküle (R)-Isopropylidenglycerinaldehyd gespalten. Die Carbonylfunktion wurde von den Autoren katalytisch mit Nickel/Wasserstoff zum Alkohol 9 b reduziert. Dafür wird heute als bequemerer Reduktionsmittel Natriumborhydrid verwendet. Eine ähnlich leistungsfähige Synthese zur Darstellung von (R)-Solketal ist in der Literatur nicht beschrieben, wenn man von der Darstellung aus L-Mannit absieht (Lit.^{56 a}), das nicht im Handel erhältlich ist. Dieser Zuckeralkohol ist somit nur über L-Mannose zugänglich, deren Preis von 161,00 DM für ein Gramm (Fluka-Katalog 1986/87) eine 'wirtschaftliche' Synthese aus diesem Kohlenhydrat nicht zuläßt. Als Alternative entwickelten Baer und Fischer ein etwas umständliches, sechsstufiges Verfahren (Lit.^{56 b}), mithilfe dessen sie (S)-Glycerinacetoneid (9 b) in einer Gesamtausbeute von 16 % in das (R)-Enantiomere umwandelten. Dabei machten sie sich die Tatsache zunutze, daß die OH-Protonen der Hydroxymethylengruppen von Glycerin enantiotop sind. Der Tausch ungleicher Substituenten an den primären Sauerstofffunktionen führt zum Wechsel der Stereochemie am mittleren C-Atom des Glycerinabkömmlings ohne Waldensche Umkehr.



1983 veröffentlichten Takano et al. (Lit.⁵⁷) die dreistufige Darstel-

lung von (S)-1-O-Benzylglycerin aus dem (R)-Enantiomeren durch Walden-umkehr in einer Gesamtausbeute von 83 %. Das Benzylderivat könnte nach der Kingstonschen Methode (vgl. Abb. S. 6) in den Disilylether 3 a und anschließend in das Tosylat 53 a überführt werden. Die Umsetzung von D-Mannit in das silylierte (S)-Glycerintosylat (53 a) erfordert nach dieser Methode jedoch zwölf Stufen!

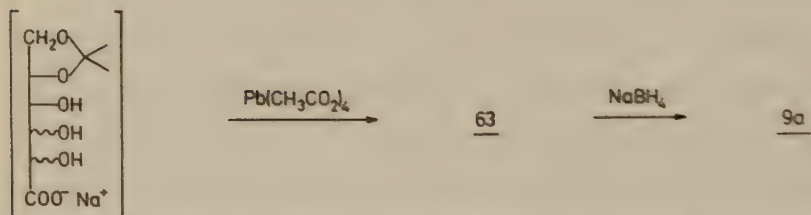
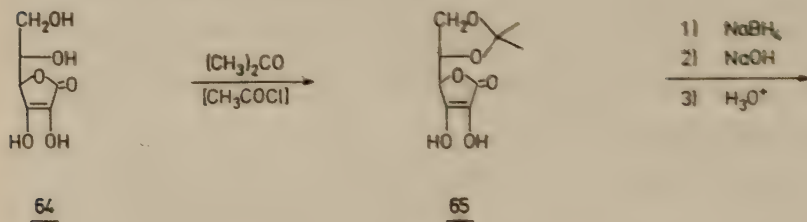
Die heute bevorzugten, einfacheren Synthesen zur Darstellung von (R)-Glycerinacetonid (9 a) verwenden Ausgangsstoffe aus dem sogenannten 'chiral pool', die die 'richtige' Stereochemie schon in sich tragen. Dieses Prinzip machte sich S. B. Baker bei seiner 1952 veröffentlichten Synthese (Lit.⁵⁸) zunutze, die aus D-Arabinose (R)-Glycerinaldehydacetonid als unmittelbare Vorstufe für (S)-Solketal liefert. Diese Methode kann auch auf die ebenfalls leicht zugängliche L-Arabinose übertragen werden und ergibt dann den enantiomeren Aldehyd 63.



Dabei wird L-(+)-Arabinose (60) mit Benzylmercaptan zum Di-(thiobenzyl)-mercaptal 61 umgesetzt und die primäre OH-Gruppe und die ihr benachbarte als Acetonid geschützt. Zwischen den beiden noch freien OH-Gruppen von 62 erfolgt nun die selektive Criegeespaltung in ein Glyoxalderivat und (S)-Isopropylidenglycerinaldehyd, der reaktiv in das gewünschte (R)-Sol-

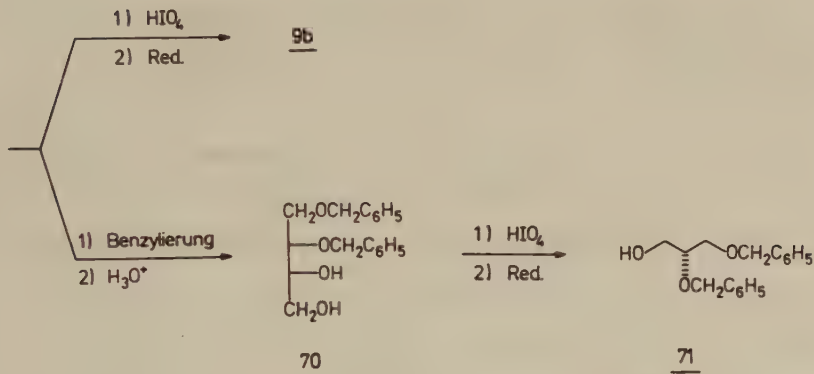
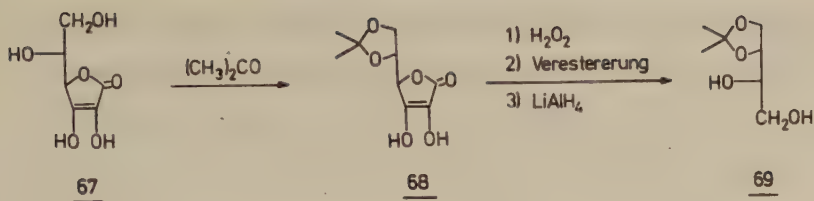
ketal (9 a) umgewandelt werden kann.

Ein besonders billiges Ausgangsmaterial verwendeten E. Jung und T. J. Shaw (Lit.⁵⁹) bei ihrer Synthese von 9 a.



L-Ascorbinsäure (Vitamin C) wurde zunächst in das Acetonid überführt; dann erfolgte in einer 'multistep one pot'-Reaktionssequenz die Reduktion des Endiolstrukturelements von 65 zum Diol, Verseifung des Lactonrings und Ansäuern bis pH = 7. Das oxidative Abbrennen der Kohlenstoffkette mit 3.5 Moläquivalenten Bleitetraacetat lieferte den (S)-Isopropylidenglycerinaldehyd (63). Nach Reduktion von 63 wurde das (R)-Glycerinacetonid (9 a) in einer Gesamtausbeute von 40 - 50 % isoliert.

Eine im September 1987 (Lit.⁶⁰) veröffentlichte Synthese beginnt ebenfalls mit der Herstellung des Acetonids, allerdings von D-Isoascorbinsäure (67) und ermöglicht den Zugang zu (R)- und (S)-Glycerinderivaten:



Das Endiol 68 wurde nicht reduziert wie bei Jung und Shaw, sondern oxidativ mit Wasserstoffperoxid zum Erythronsäurederivat abgebaut, das nach Veresterung und Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid das 1,2-O-geschützte Erythrol (69) ergab. Dieses konnte durch Malpradespaltung in den Aldehyd und der durch nachfolgende Reduktion zum (S)-Glycerin-acetonid (9 b) umgesetzt werden bzw. durch Benzylierung der freien OH-Gruppen, saure Ketalspaltung, Malpradespaltung und Reduktion in das (R)-1,2-O-Dibenzylglycerin (71) umgewandelt werden. Ausgehend von L-Ascorbinsäure (64) erhielt man die jeweiligen Antipoden von 9 b bzw. 71.

Sämtliche vorgestellten Synthesen verbindet ein gemeinsamer Nachteil: Sie liefern Glycerinderivate mit Schutzgruppen, die der weiteren Fecapentaensynthese nicht dienlich sind. Bis zur Stufe von (S)-Glycerintosy-

lat (10 a) sind zwei weitere Reaktionsschritte nötig, wodurch die Herstellung dieses einfachen Moleküls (10 a) einen unverhältnismäßig hohen Aufwand erfordert. Für (S)-3-(p-Toluolsulfonyloxy)-propandiol (10 a) ist in der Literatur bislang auch noch keine praktikable Synthese beschrieben.

5.2. Ein neues Synthesekonzept zur Darstellung von (S)-Glycerin-tosylat (10 a)

Alle Synthesen für optisch aktive Glycerinacetone (9 a/9 b) gehen von Kohlenhydratderivaten aus, die als gemeinsames Strukturmerkmal eine 1,2-Dihydroxyethylgruppe besitzen, deren sekundäres C-Atom in der jeweils erforderlichen Konfiguration vorliegt. An dieses Strukturelement schließt sich eine Kohlenstoffkette an, deren α -C-Atom auch eine Sauerstofffunktion tragen muß; diese ist oft in ein Ringsystem eingebunden.



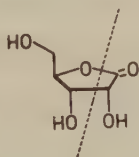
Es ist fast unvermeidlich, daß die vicinalen OH-Gruppen vor den folgenden Abbaureaktionen gemeinsam derivatisiert werden, d. h. als Acetonid geschützt werden.

Durch eine Variante dieses allgemeinen Modells kann man die primäre Hydroxymethylengruppe leichter selektiv funktionalisieren:



Statt der dritten soll nun die zweite Sauerstofffunktion in ein Ringsystem eingebunden sein und einer selektiven Derivatisierung - im vorliegenden Fall Tosylierung - der primären OH-Gruppe den Weg öffnen. Dies impliziert auch, daß das zweite C-Atom anders konfiguriert sein muß als im ersten Fall, um letztlich zum gleichen Enantiomeren zu führen.

Welche leicht zugänglichen Kohlenhydratderivate erfüllen diese Voraussetzungen? Prinzipiell kommen eine ganze Reihe von D-Pyranosiden, D-Furanosiden und auch D-Lactonen in Frage wie das D-Ribonsäure- γ -lacton (72), das in jüngerer Zeit als Startmaterial für chiral-pool-Synthesen vielfach Verwendung fand und bereits Gegenstand eines längeren Review von M. M. Joullie et al. war (Lit.⁶¹).



72

5.2.1. Darstellung von (S)-Glycerintosylat (10 a) aus

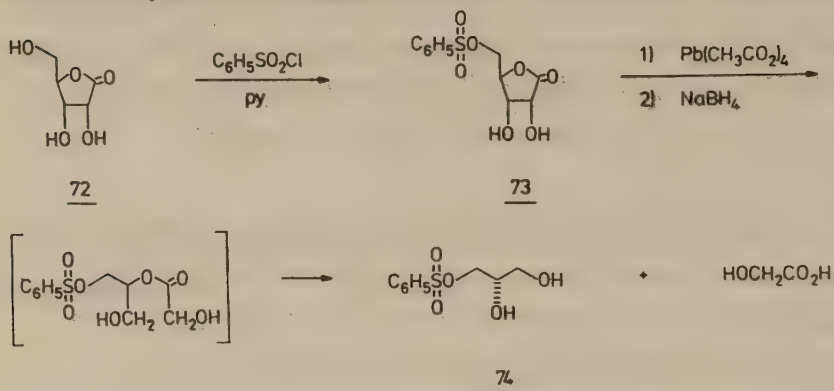
D-Ribonsäure- γ -lacton (72)

5.2.1.1. Synthese einer 10 a äquivalenten Verbindung aus 72

ohne Verwendung von Schutzgruppen

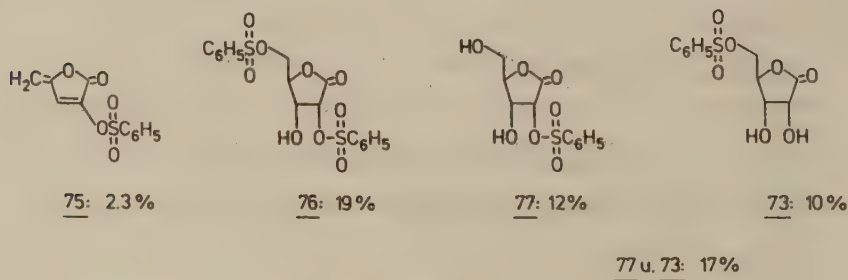
In der Kohlenhydratchemie sind selektive Arylsulfonierungen primärer Hydroxygruppen bekannt. Es bot sich an, unter den Bedingungen, die die selektive 1,6-O-Benzolsulfonierung von D-Mannit (Lit.⁶²) ermöglicht hat-

ten, auch die Umsetzung von D-Ribonsäure- γ -lacton mit Benzolsulfonylchlorid in Pyridin zu versuchen.



Die Criegee-Spaltung des Sulfonats **73** und die nachfolgende Reduktion des erwarteten Dialdehyds sollten nach Reduktion zum Diol, einem Hydroxyessigsäureester, der bei den basischen Reaktionsbedingungen verseift werden würde, schließlich zum (S)-Glycerinbenzolsulfonat führen.

Leider gelang die Einführung des Benzolsulfonylrestes nicht mit der erhofften Selektivität. Durch chromatographische Auftrennung über Kieselgel wurden vier verschiedene Produkte erhalten, die ^1H NMR-spektroskopisch identifiziert wurden.



Die Bildung des in geringer Menge erhaltenen 3-Benzolsulfonyloxy-5-

methylen-2(5H)-furanon (75) läßt sich mit einer zweifachen Eliminierung von Benzolsulfonsäure aus dreifach benzolsulfonyliertem D-Ribonsäure- γ -lacton durch Einwirkung von Pyridin erklären. Das Trisbenzolsulfonat selbst war nicht faßbar. Ein analoges Reaktionsprodukt erhielten Barrett und Shet (Lit.⁶³) durch Reaktion von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) mit dem 2,3,5-Tri-O-acetyl-D-ribonsäure- γ -lacton. Das zu 19 % der Theorie erhaltene Disulfonylierungsprodukt 76 entspricht dem von Barton und Mitarbeitern (Lit.⁶⁴) beobachteten Ribonsäure- γ -lactonderivat, das 'selektiv' in einer Ausbeute von 52 % bei der Toluolsulfonierung von 72 in Pyridin entstand. Die etwa zu gleichen Teilen gebildeten 2-O- bzw. 5-O-Monobenzolsulfonierungsprodukte 77 und 73 wurden in Ausbeuten von 12 % bzw. 10 % rein isoliert. Aufgrund ähnlicher R_f -Werte dieser beiden Produkte ergaben sich bei der Säulenchromatographie Mischfraktionen von 77 und 73, die 17 % an umgesetztem D-Ribonsäure- γ -lacton entsprachen. Auffälligerweise war kein 3-O-Sulfonierungsprodukt nachweisbar. Die ähnlich hohe Reaktivität der 2-O- und 5-O-Position von 72 bei der Umsetzung mit Benzolsulfonylchlorid machte die direkte, selektive Darstellung von 73 unmöglich.

5-O-Benzolsulfonyl-D-ribonsäure- γ -lacton (73) ist sogar in Essigsäureethylester schwerlöslich. Die Griegee-Spaltung mußte daher in einem sehr polaren Lösungsmittel, in Tetrahydrofuran, durchgeführt werden. Vor der Reduktion des Spaltungsproduktes mit Natriumborhydrid erwies sich die Aufarbeitung mit basischer Sulfatlösung als zweckmäßig, um einerseits die freigesetzte Essigsäure zu entfernen, andererseits Blei(II)-ionen als schwerlösliches Sulfat abtrennen zu können. Bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung des Rohproduktes zeigte es sich, daß zwei Produkte entstanden waren, die nach Auftrennung über eine Kiesel-

gelsäule als das erwünschte Glycerinderivat 74 und als 2-Benzolsulfonyl-oxy-1-ethanol identifiziert wurden. Nach der Isolierung lag das Hauptprodukt 74 zu 39 %, das Nebenprodukt zu 22 % der Theorie vor. Die Entstehung des Glykolderivats läßt darauf schließen, daß das Lacton bzw. der daraus entstandene Ester unter den Reaktionsbedingungen nicht ausreichend stabil war und durch den Verlust der Schutzgruppe an der 4-O-Position des Ribonsäurederivats eine weitere Glykolspaltung möglich wurde.

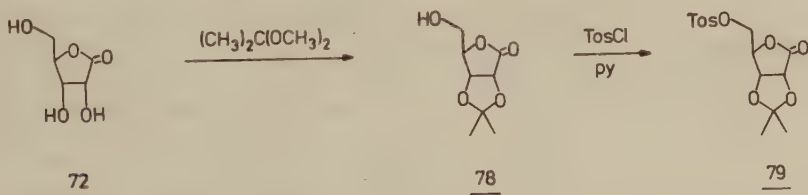
Die Überführung von 74 in den Bis-(tert.-butyldimethylsilyl)-ether (99) gelang wie erwartet analog der Darstellung von 53 in guter Ausbeute (81 %).

Die Grundidee, ausgehend von einem Kohlenhydratderivat der D-Reihe in wenigen Reaktionsschritten zu einem für die Synthese von (S)-Fecapentenen brauchbaren optisch aktiven Glycerinderivat zu gelangen, hatte sich mit Erfolg in die Tat umsetzen lassen. Die geringen Ausbeuten der Einzelreaktionen vermochten aber nicht zu befriedigen.

5.2.1.2. Synthese von 10 a aus 72 nach Schützen als Isopropyliden- verbindung

Bei der in 5.2.1.1. vorgestellten Synthese von 74 war der erste Reaktionsschritt aufgrund der regionspezifischen Benzolsulfonierung von 72 mit der niedrigsten Ausbeute an erwünschtem Produkt 73 erfolgt. Deshalb mußte die Synthese um zwei Stufen erweitert werden, die Einführung und Abspaltung von geeigneten Schutzgruppen für die sekundären Hydroxygruppen. Hierfür bot sich die in der Kohlenhydratchemie oft benutzte Maskie-

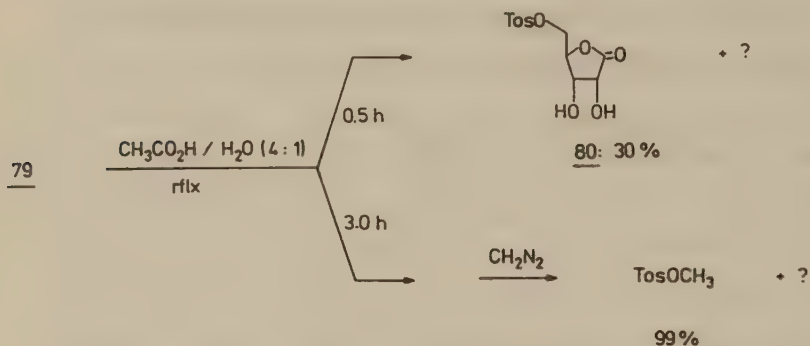
nung als 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-Derivat an, die sich besonders zum selektiven Schützen vicinaler OH-Funktionen eignet. Üblicherweise geschieht dies durch Zugabe von Aceton und eines Katalysators (Säure) zum 1,2-Diol. Im vorliegenden Fall konnte die nach erfolgter Reaktion zur Entfernung von Säureresten erforderliche wässrige Aufarbeitung durch eine Modifizierung des Verfahrens umgangen werden. Das Lacton 72 ist auch als puriss.-Chemikalie sauer genug, um ohne Zusatz eines Katalysators glatt mit 2,2-Dimethoxypropan zur 2,3-O-Isopropylidenverbindung 78 abzureagieren. Dabei freiwerdendes Methanol wurde durch Molekularsieb (4 Å) aus dem Gleichgewicht entfernt.



78 wurde nach Umkristallisieren aus Isopropanol in einer Ausbeute von 89 % erhalten. Problemlos war auch die anschließende Umsetzung der nun bicyclischen Verbindung (78) mit p-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin, bei der der nach einmaligem Umkristallisieren aus Ethanol in 78 %iger Ausbeute vorliegende 5-O-Toluolsulfonsäureester 79 entstand.

Nur mit bescheidenem Erfolg gelang die Spaltung des Ketals mit verdünnter, wässriger Salzsäure (0.5 n) oder mit 80 %iger Essigsäure. Bei Raumtemperatur war auch nach mehrtägigem Rühren kein Umsatz feststellbar. Wurde die Hydrolyse unter Rückflußkochen durchgeführt, konnte nach einer Reaktionszeit von einer halben Stunde 30 % des erwarteten Produkts (80) durch Säulenchromatographie isoliert werden. Ein besseres Ergebnis wurde auch nach mehrfacher Variation der Reaktionsbedingungen nie erzielt. Nach

dreistündiger Hydrolyse von 79 in siedender, 80 %iger Essigsäure wies das Dünnschichtkeinen mobilen, UV-aktiven Fleck mehr auf, d.h. sowohl Edukt 79 wie Produkt 80 hatten quantitativ den Tosylrest verloren. Den Beweis dafür erbrachte die Veresterung des Rohprodukts dieser Reaktion mit etherischer Diazomethanlösung. Die verschiedenen Reaktionsprodukte wurden durch Säulenchromatographie aufgetrennt und das mobilste Produkt als p-Toluolsulfonsäuremethylester identifiziert. Der Ester wurde zu 99 % der Theorie als analysenreines Produkt erhalten.



Auch der Versuch, die Ketalspaltung mit Bortrichlorid in Methylenchlorid durchzuführen (Lit.⁶⁵), schlug fehl.

Außergewöhnlich ist einerseits die Stabilität des Isopropylidenrestes, andererseits die Labilität des Tosylrestes von 79 unter sauren Bedingungen. Lipshutz und Morey berichteten ebenfalls von der erstaunlichen Stabilität eines Dioxolanderivats des γ -Lactons 72: Das 2,3-O-[4-Methoxyphenyl]ethyliden]-ribonsäure- γ -lacton reagierte weder als 5-O-tert.-Butyldiphenylsilylether noch als 5-O-Phenylcarbonat mit Zinn-tetrachlorid unter Spaltung zum erwarteten Diol. Die Autoren konnten dieses Phänomen ebenfalls nicht erklären (Lit.⁶⁶).

Nach diesen Ergebnissen schied der Syntheseweg über die Isopropylidenverbindung 78 als möglicher Vorstufe von 10 a trotz hoffnungsvollem Beginn aus.

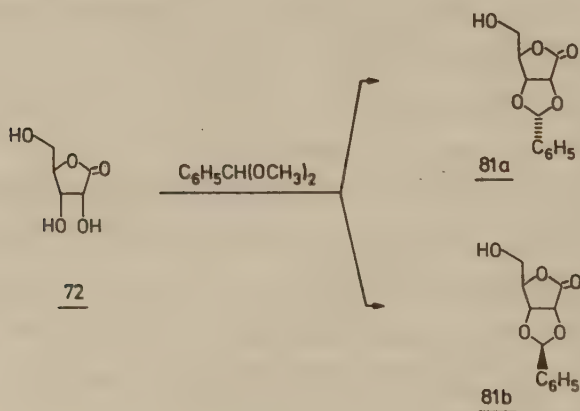
5.2.1.3. Synthese von 10 a aus 72 nach Schützen als Benzyliden- verbindung

Die außerordentliche Stabilität des an D-Ribonsäure- γ -lacton kondensierten Dioxolanrings gab Anlaß, nach einer Schutzgruppe für 1,2-Diole zu suchen, die nach einem anderen Mechanismus wieder entfernt werden konnte. Das ist bei Benzylidenacetalen der Fall, die ebenso wie Benzylether hydrogenolytisch gespalten werden können.

Umsetzungen von D-Ribonsäure- γ -lacton (72) mit Benzaldehyd sind schon länger literaturbekannt. H. Zinner, H. Voigt und J. Voigt (Lit.⁶⁷) bezeichneten das bei der Umsetzung dieser Chemikalien unter Katalyse von Zinkchlorid erhaltene Produkt als 2,4-O-Benzyliden-D-ribono- δ -lacton. Bei dieser Umsetzung erhielten Chen und Joulie später ein Produkt mit den gleichen physikalisch-chemischen Eigenschaften in 40 %iger Ausbeute, das sie als 2,3-O-Benzylidenacetal von 72 identifizierten; gleichzeitig fanden sie noch in geringer Mengen ein weiteres Produkt, das unter Katalyse von konzentrierter Salzsäure als Hauptprodukt entsteht, und hielten es, ebenso wie Zinner et al. für 3,5-O-Benzyliden-D-ribonsäure- γ -lacton (Lit.⁶⁸). Auch diese Strukturzuordnung mußte korrigiert werden. In der jüngsten Arbeit auf diesem Gebiet (Lit.⁶⁹) wurde das bei Salzsäurekatalyse gebildete Produkt durch Röntgenstrukturanalyse als 3,4-O-Benzyliden-D-ribonsäure- δ -lacton identifiziert und die Struktur des in Anwesenheit

von Zinkchlorid gebildeten 2,3-O-Benzyliden-D-ribonsäure- γ -lactons (81) nochmals bestätigt.

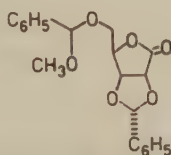
Für die Synthese von 10 a war nur 81 brauchbar, nicht aber das struktureisomere 3,4-O-Benzyliden-D-ribonsäure- δ -lacton. Zur Darstellung von 81 bewährte sich die gleiche Methode, die auch schon zur Erzeugung von 2,3-O-Isopropyliden-D-ribonsäure- γ -lacton (78) gute Dienste geleistet hatte: Auch Benzaldehyddimethylacetal reagierte mit 72 ohne Anwesenheit eines Katalysators unter Bildung von 2,3-O-Benzyliden-D-ribonsäure- γ -lacton (81). Das im Zuge der Reaktion freiwerdende Methanol wurde ebenfalls mit Molekularsieb (4 Å) aus dem Gleichgewicht entfernt. Das mit dem Benzyl-C-Atom neu eingeführte asymmetrische Zentrum bewirkte, daß zwei Diastereomere 81 a und 81 b mit deutlich verschiedenen physikalisch-chemischen Eigenschaften entstanden.



81 b besitzt gegenüber dem epimeren 81 a eine viel größere Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln, schmilzt bei tieferer Temperatur und seine dem γ -Lacton- und dem Dioxolanring gemeinsamen Protonen ergeben bei der 80 MHz- ^1H NMR-Spektroskopie ein AM-System und sind nicht wie bei 81 a

isochron. Das 2,3-O-(R)-Benzyldenderivat 81 a konnte nach Eindampfen des Ansatzes direkt durch Kristallisation aus Toluol zu 66 % der Theorie gewonnen werden, während das 2,3-O-(S)-Benzyldenderivat 81 b dabei in Lösung blieb und nur durch Säulenchromatographie in 3.3 %iger Ausbeute isoliert werden konnte. Erst als chromatographisch reines Produkt kristallisierte 81 b aus Hexan/Essigester aus. Bei einer Gesamtausbeute von 70 % betrug der Anteil an durch Säulenchromatographie isolierbarem 81 a und 81 b insgesamt nur 6 % so daß bei den meisten Ansätzen nur das durch direkte Kristallisation erhältliche Hauptmengenisomere 81 a isoliert wurde. In der weiteren Synthese fand auch nur dieses leichter zugängliche Epimere (81 a) Verwendung.

Zur Optimierung der Umsetzung von D-Ribonsäure- γ -lacton (72) mit Benzaldehyddimethylacetal wurden die Edukte in verschiedenen stöchiometrischen Verhältnissen und bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen eingesetzt. Das beste Ergebnis brachte die Umsetzung der jeweils einmolar in Tetrahydrofuran gelösten Edukte, die bei Rückflußtemperatur stattfand. Ein Überschuß an Benzaldehyddimethylacetal führte zur Bildung des 5-O-(1-Methoxy-1-phenylmethyl)-derivats von 81 a, der Verbindung 82, die als unpolarstes Produkt bei der Säulenchromatographie in den ersten Fraktionen enthalten war.

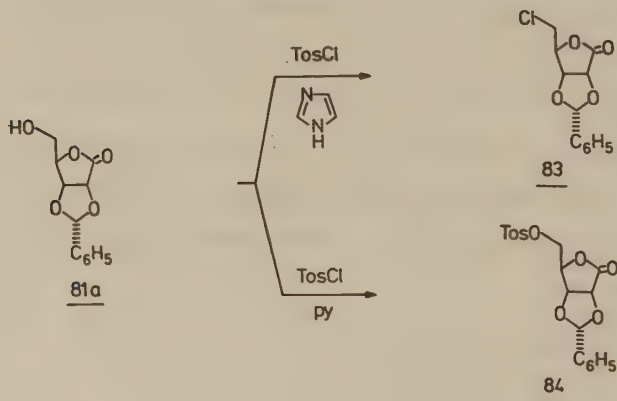


82

82 war so säureempfindlich, daß beim Umkristallisationsversuch aus nicht über basisches Aluminiumoxid filtriertem Chloroform nur 81 a als Zersetzungsprodukt anfiel.

Ebenso wenig wie die Verwendung eines Überschusses an Benzaldehyd-dimethylacetal bewährte sich Bortrifluorid-Etherat als Katalysator; dann war zwar schon bei einer Temperatur von 0°C ein rascher Reaktionsablauf zu beobachten, gleichzeitig entstand aber eine Reihe nicht näher charakterisierter Nebenprodukte, wodurch die Ausbeute an erwünschtem 81 a vermindert wurde.

Interessanterweise ist das Verhältnis der gebildeten Epimere 81 a und 81 b stark von der Herstellungsmethode abhängig. Unter Katalyse von Zinkchlorid entstanden aus 72 und Benzaldehyd 59.6 % 81 a und 15.5 % 81 b, entsprechend einem Verhältnis von etwa 4 : 1. Bei dem vorgestellten 'thermischen' Verfahren betrug dieser Quotient 20 : 1, gleichzeitig war mit 66 % die Ausbeute an dem leicht kristallisierbaren 2,3-O-(R)-Benzyliden-derivat (81 a) höher (Lit.⁶⁹).



Die Reaktionsbedingungen zur Tosylierung von 2,3-O-Isopropyliden-D-ribonsäure- γ -lacton ließen sich nicht mit Erfolg auch auf die Darstellung von 2,3-O-[(R)-Benzyliden]-5-O-(p-toluolsulfonyl)-D-ribonsäure- γ -lacton (84) übertragen. Stets war eine Entmischung des Ansatzes

zu beobachten. Da sowohl das Edukt (81 a) als auch das Produkt (84) und das entstehende Pyridiniumhydrogenchlorid etherunlöslich sind, schieden sich diese Substanzen nach längerer Reaktionszeit als dunkle, ölige Phase ab, die von einer wasserhellen Etherphase überschichtet war. Aus dem nach Aufarbeitung erhaltenen dunklen Öl kristallisierte das Tosylat 84 nicht aus, so daß die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes unumgänglich war. Die so erzielten Ausbeuten an 84 lagen mit 50 % deutlich unter der des analogen Acetonids 79 (78 % nach Umkristallisieren !).

Wurde die Reaktion unter den Bedingungen zur Einführung der tert.-Butyldimethylsilylschutzgruppen durchgeführt, also in Dimethylformamid und mit Imidazol als Base, so entstand als isolierbares Produkt nicht das 5-O-Tosyl-Derivat 84, sondern ausschließlich das 5-Chlor-5-desoxy-Derivat (83) von 81 a. Nach Umkristallisieren aus Toluol oder Isopropanol fiel 83 in einer Ausbeute von 79 % analysenrein an. Die gleiche Erfahrung machten Bigham et al. (Lit.⁷⁰) bei der Umsetzung von 2,3-O-Isopropyliden-D-ribonsäure- γ -lacton (78) mit Methansulfonsäurechlorid in Pyridin bei Raumtemperatur; sie isolierten ausschließlich die entsprechende 5-Chlor-5-desoxy-Verbindung. Nicolaou et al. (Lit.⁷¹) beschrieben ebenfalls mehrere Fälle, in denen die Umsetzung von verschiedenen Alkoholen mit p-Toluolsulfonsäurechlorid und 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) zu den jeweiligen Chloriden führte. Diese Reaktion tritt besonders schnell bei allylischen, propargylischen und glycosidischen Hydroxygruppen ein.

Um die nucleophile Substitution von Tosylat gegen Chlorid zu verhindern, galt es die Konzentration an freien Chlorionen so gering wie möglich zu halten. Dies kann durch ein Lösungsmittel wie beispielsweise Diethylether gewährleistet werden, in dem entstehendes Pyridiniumhydrogenchlorid als schwerlöslicher Niederschlag ausfällt. Des weiteren

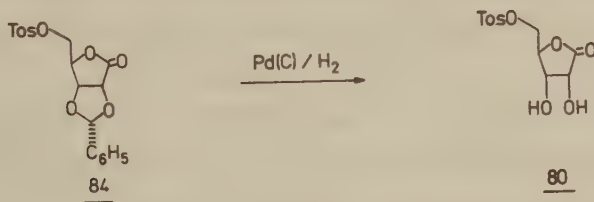
mußte sichergestellt werden, daß sowohl Edukt (81 a) wie Produkt (84) in Lösung blieben. Außerdem sollte eine niedrige Reaktionstemperatur die Entstehung der thermodynamisch stabileren Chlorverbindung 83 verhindern helfen. Diese offensichtlich zur Darstellung des p-Toluolsulfonsäureesters (84) nötigen Voraussetzungen waren bei Verwendung des Lösungsmittelsystems Diethylether/Ethylenglykoldimethylether/Pyridin und einer Reaktionstemperatur von 0°C gegeben. Nach der Aufarbeitung erhielt man ein kristallines, leicht gefärbtes Rohprodukt, das nach Umkristallisieren aus tert.-Butylmethylether/Toluol das Tosylat 84 in 82 %iger Ausbeute ergab. Um solch hohe Ausbeuten erzielen zu können, erwies es sich als wichtig, auch mit der Qualitätsangabe '99 +' ausgewiesenes Pyridin (Janssen) vor Gebrauch nochmals frisch zu absolutieren. Der direkte Einsatz der käuflichen Base brachte Ausbeuteeinbußen von etwa 30 % mit sich.

Beim Vorlegen des Edukts (81 a) in Pyridin war öfters festzustellen, daß, nachdem zunächst eine klare Lösung entstanden war, ein farblos, kristalliner Niederschlag ausfiel, der sich auch im 50°C warmen Wasserbad nicht mehr löste. Offensichtlich war aus dem Edukt 81 a und Pyridin ein Addukt entstanden; das war der Ausbeute der anschließenden Tosylierung nicht abträglich, wenn für eine gute Durchmischung des Gemenges gesorgt wurde. Mit fortschreitender Reaktion ging dieser Niederschlag auch wieder in Lösung.

Das über eine kurze Kieselgelsäule vorgereinigte Produkt konnte auch aus Isopropanol umkristallisiert werden, nicht aber das unbehandelte Rohprodukt, das dann quantitativ zersetzt wurde. Der Grund hierfür mag in noch enthaltenen Spuren von (Lewis-)Säuren wie Pyridiniumsalz oder Salzsäure liegen, die den Acetalring öffnen können und eventuell eine

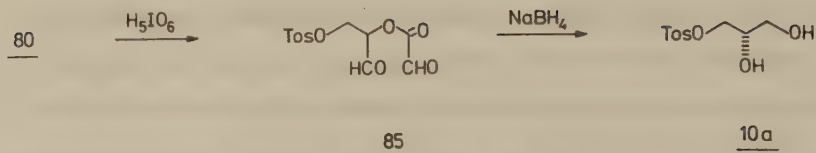
Umacetalisierung bewirken können. Man denke in diesem Zusammenhang nur an die Herstellung von 2,3-O-Benzyliden-D-ribonsäure- γ -lacton (81) aus D-Ribonsäure- γ -lacton (72) und Benzaldehyddimethylacetal, die sogar unkatalysiert stattfand! Die 2,3-O-Benzylidenverbindungen des D-Ribonsäure- γ -lactons erwiesen sich grundsätzlich im Vergleich zu den 2,3-O-Isopropylidenverbindungen als wesentlich empfindlicher. So war eine ehemals analysenreine Probe von 84 nach einjähriger Lagerung bei Raumtemperatur bereits zur Hälfte in das Folgeprodukt, das Diol 80 übergegangen.

Die Entfernung der relativ labilen Benzylidenschutzgruppe wäre möglicherweise auch mit wässriger Säure bei milden Bedingungen selektiv gelungen. Hydrogenolytisch unter Katalyse von Palladium auf Aktivkohle gelang die Freisetzung des Diols 80 aus 84 jedenfalls problemlos in quantitativer Rohausbeute. Nach Umkristallisation aus Ethylenchlorid lag das 5-O-(p-Toluolsulfonyl)-D-ribonsäure- γ -lacton (80) in einer Ausbeute von 91 % analysenrein vor.



Bei der Criegee-Spaltung von 5-O-Benzolsulfonyl-D-ribonsäure- γ -lacton (73) hatte es sich gezeigt, daß die Esterfunktion keine ausreichend stabile Schutzgruppe darstellte, um eine weitere Spaltung bis zum Glykolaldehyd zu vermeiden. Es lag nahe, Bleitetraacetat durch die allgemein als milderes und damit auch selektiveres Reagens geltende Per-

iodsäure (Lit.⁷²) zu ersetzen.



Die Malaprade-Reaktion wurde unter ähnlichen Bedingungen durchgeführt wie die Criegeespaltung, als Lösungsmittel diente wieder Tetrahydrofuran anstelle des bei Verwendung von Perjodsäure üblichen Wassers. Nach der Spaltung war keine wässrige Aufarbeitung nötig. Die während der Reaktion ausgefallene, schwerlösliche Jodsäure wurde durch Filtration abgetrennt und das Filtrat mit etwas Wasser und Natriumborhydrid versetzt. Unter diesen vereinfachten Reaktionsbedingungen erhielt man nach der Aufarbeitung in fast quantitativer Ausbeute das Rohprodukt (10 a), das sich ohne chromatographische Reinigung aus tert.-Butylmethylether - auch Diethylether ist geeignet - umkristallisieren ließ. Die erzielte Ausbeute an (S)-3-(p-Toluolsulfonyloxy)-1,2-propandiol (10 a) betrug 70 %. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts ermöglichte sogar Ausbeuten bis 82 %.

Nach dem hier vorgestellten Verfahren läßt sich das für die Synthese von (S)-Fecapentaenen benötigte (S)-Glycerintosylat in vier Stufen in einer Gesamtausbeute von 33 % herstellen. Der Zugang zu 10 a wäre bei Verwendung literaturbekannter Vorschriften mit bedeutend höherem präparativen Aufwand verbunden.

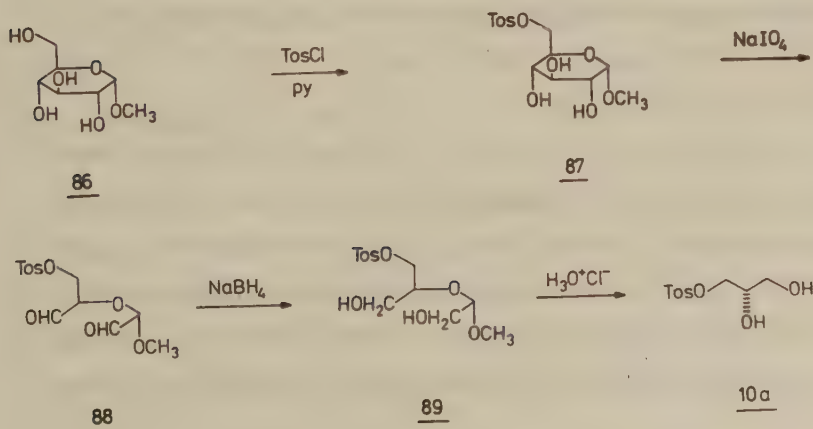
Der Toluolsulfonsäureester 10 a wurde auch nach den für das racemische Material (10) bereits beschriebenen Methoden in die bis-(tert.-butyldimethylsilyl)- bzw. in die bis-(pivaloyl)-geschützten Derivate

53 a bzw. 54 a überführt.

5.2.2. Synthese von 10 a aus α -Methyl-D-glucopyranosid (86)

Nach dem in 5.2. vorgestellten Konzept kommen weitere Kohlenhydrat-derivate der D-Reihe als Ausgangsmaterial für (S)-3-(p-Toluolsulfonyl-oxy)-1,2-propandiol (10 a) in Betracht. Wie am Beispiel von D-Ribon-säure- γ -lacton deutlich wurde, hätte die Möglichkeit, die Tosylfunktion selektiv direkt einzuführen, zwei Reaktionsschritte erspart, nämlich das Schützen und Entschützen der vicinalen OH-Gruppen.

Cramer et al. veröffentlichten 1959 (Lit.⁷³) die selektive p-Toluol-sulfonierung von α -Methyl-D-glucopyranosid an der 6-O-Funktion. Die Re-aktion des Glucosids (86) mit zwei Moläquivalenten Periodat ist ebenfalls schon lange literaturbekannt (Lit.⁷⁴), so daß beide Reaktionen, in Folge auf 86 angewendet, einen besonders schnellen Weg zu (S)-Glycerintosylat (10 a) versprochen.



Die Tosylierung von 86 wurde in reinem Pyridin bei Raumtemperatur durchgeführt. Der Ansatz blieb einphasig, eine nucleophile Substitution des Tosylats durch Chlorid war hier nicht zu beobachten. Eine leichte Abänderung der Originalvorschrift (Lit.⁷³) brachte zwar keine Verbesserung der Ausbeute an 87, erleichterte aber die Aufarbeitung und half größere Mengen Chloroform zu vermeiden, die durch das hier bessere, außerdem weniger bedenkliche Lösungsmittel Essigsäureethylester ersetzt wurden. Der als Rohprodukt erhaltene Sirup mußte zweimal umkristallisiert werden. Bei der ersten Umkristallisation aus Toluol, das dem in der Originalvorschrift verwendeten Benzol vorgezogen wurde, blieben die als Nebenprodukt angefallenen unpolaren, höheren Tosylierungsprodukte, hauptsächlich 2,6-O-Bis-(p-toluolsulfonyl)- α -methyl-D-glucopyranosid, wie durch ¹H NMR-Spektroskopie festgestellt wurde (Lit.⁷⁵), größtenteils in Lösung, während das Produkt (87) auskristallisierte. Bei der zweiten Kristallisation aus Wasser wurden noch enthaltene unpolare Verunreinigungen durch Aktivkohle gebunden, nicht umgesetztes Edukt (86) blieb gelöst und das erwünschte 6-O-Tosylglucosid (87) kristallisierte als Monohydrat in groben Würfeln in einer Gesamtausbeute von 42 % aus. Beim mehrtägigen Trocknen über Phosphorpentoxid im Vakuum gab das Produkt (87) das Kristallwasser vollständig ab; dies wurde durch eine Elementaranalyse bestätigt.

Zum Abbau des Glucosids 87 waren im Gegensatz zum D-Ribonsäure- γ -lactonderivat 80 zwei Äquivalente Natriumperiodat nötig; durch Zusatz von wenig Eisessig ließ sich eine 1.3 molare Lösung herstellen, in die das Glukosid 87 in Substanz eingerührt wurde. Die zunächst klare Lösung trübte sich rasch durch ausfallendes Natriumiodat und nach 17-stündiger Reaktionszeit wurde der gebildete Dialdehyd 88 durch wässrige Aufarbei-

tung isoliert. Als Reduktionsmittel für das Zwischenprodukt diente wie für das Spaltungsprodukt 85 von 5-O-(p-Toluolsulfonyl)-D-ribonsäure- γ -lacton (80) wieder Natriumborhydrid. Diesmal entstand jedoch nicht gleich das freie (S)-Glycerintosylat (10 a), sondern ein als basenstabiles Vollacetal geschütztes Reduktionsprodukt (89), woraus durch Einwirkung wässriger Säure 10 a freigesetzt wurde. Nach Isolierung und säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes über wenig Kieselgel ergab anschließendes Umkristallisieren aus tert.-Butylmethylether das reine Produkt (10 a) in 42 %iger Ausbeute. (Durch eine geringe Variation dieser Methode konnte die Ausbeute mittlerweile gesteigert werden (Lit.⁷⁶).)

Obwohl die Darstellung von 10 a aus D-Ribonsäure- γ -lacton in besserer Gesamtausbeute gelang, kann sie kaum gegen die Synthese aus α -Methyl-D-glukopyranosid konkurrieren, die mit billigerem Ausgangsmaterial in weniger Stufen schneller zum Ziel führt.

5.3. Glycerinolethersynthese aus dem Tetrabutylammoniumsalz von Malondialdehyd (50) und verschiedenen substituierten Glycerintosylaten

5.3.1. Darstellung optisch aktiver Monochlor- und Monobromhydrine

Während der Synthese von geschützten Glycerintosylaten oder den entsprechenden Vorstufen war mehrfach eine unerwünschte nucleophile Substitution von Tosylat durch Chlorid beobachtet worden, z. B. bei der Umsetzung von ($\pm$)-3-(p-Toluolsulfonyloxy)-1,2-propandiol (10) mit Pivaloylchlorid und Pyridin oder bei der Tosylierung von 2,3-O-[(R)-Benzyliden]-

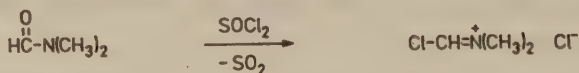
D-ribonsäure- γ -lacton (81 a). Besonders an C-5 von D-Ribonsäure- γ -lactonderivaten fand diese S_N2 -Reaktion schon unter sehr milden Bedingungen statt und die Chloride waren dadurch leichter zugänglich als die Tosylate.

Es lag nahe, in Anlehnung an das bewährte Reaktionsschema zur Darstellung von 10 a auch die entsprechenden (S)-Monochlor- bzw. (S)-Monobromhydrine aus D-Ribonsäure- γ -lacton (72) herzustellen und sie nach Schützen ihrer OH-Funktionen auf ihre Reaktivität mit dem Tetrabutylammoniumsalz von Malondialdehyd (50) zu überprüfen.

5.3.1.1. (-)-5-Chlor-5-desoxy-D-ribonsäure- γ -lacton (91) und

Abbau zu (S)-(+)-1-Chlor-1,2-propandiol (92)

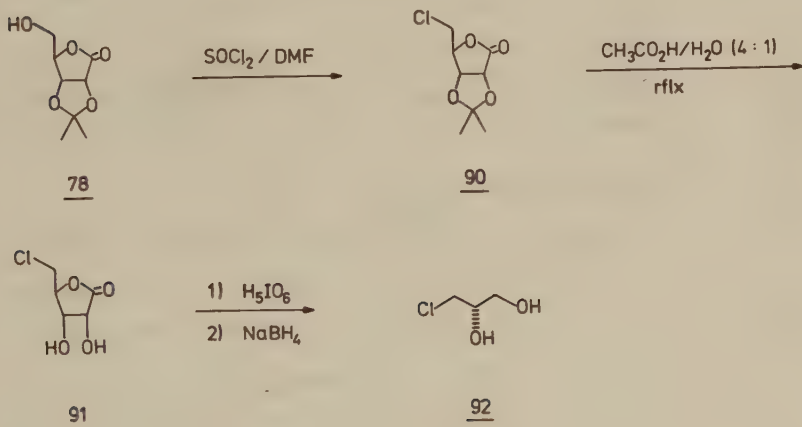
Wieder wurde 2,3-O-Isopropyliden-D-ribonsäure- γ -lacton (78) als Ausgangsmaterial versucht. Als Chlorierungsreagens diente das zuvor aus Thionylchlorid und Dimethylformamid hergestellte, dem Vilsmeier-Reagens entsprechende Chlorimmoniumsalz.



Nach wässriger Aufarbeitung und Trocknen erhielt man ein festes Rohprodukt, das nach Umkristallisieren aus 50 %igem, wässrigem Ethanol in einer Ausbeute von 90 % 5-Chlor-5-desoxy-2,3-O-isopropyliden-D-ribonsäure- γ -lacton (90) in Form leicht gefärbter Kristallblättchen ergab, die im Hochvakuum bemerkenswert leicht sublimierten.

Im Gegensatz zu 2,3-O-Isopropyliden-5-O-(p-toluolsulfonyl)-D-ribon-

säure- γ -lacton (79) konnte aus der Chlorverbindung 90 problemlos durch hydrolytische Öffnung des Dioxolanrings in siedender 80 %iger Essigsäure 5-Chlor-5-desoxy-D-ribonsäure- γ -lacton (91) freigesetzt werden. Beim Umkristallisieren des Rohprodukts aus Essigsäureethylester/Hexan fiel die Reinsubstanz (91) in 84 %iger Ausbeute in Form feiner, farbloser Nadeln an.



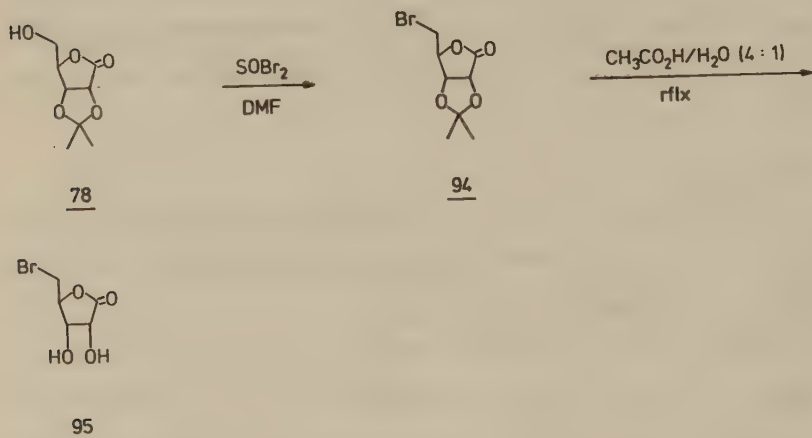
Auch die Malaprade-Spaltung, gefolgt von der Reduktion des gebildeten Dialdehyds zum Diol, das als Hydroxyessigsäurederivat unter den basischen Reaktionsbedingungen wieder gleich verseift wurde, gelang selektiv und in guter Ausbeute. Nach säulenchromatographischer Reinigung lag das Produkt zu 81 % als gelbliche Flüssigkeit vor.

Das nach dieser Methode, ausgehend von D-Ribonsäure- γ -lacton (72), in erfreulich hoher Gesamtausbeute (61 %) erhaltene (S)-3-Chlor-1,2-propandiol (92) wurde ebenso wie die analoge Tosylverbindung 10 a in den Bis-(tert.-butyldimethylsilyl)-ether (93) überführt, was mit 86 %iger Ausbeute glückte.

5.3.1.2. (-)-5-Brom-5-desoxy-D-ribonsäure- γ -lacton (95) und

Abbau zu (S)-3-Brom-1,2-propandiol (97 a)

Die effiziente Methode zur Darstellung von (S)-Monochlorhydrin (92) wurde auch zur Darstellung von (S)-Monobromhydrin (97 a) verwendet, hier jedoch weniger erfolgreich.

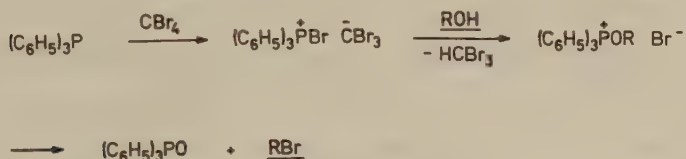


Die Bromierung von 2,3-O-Isopropyliden-D-ribonsäure- γ -lacton (78) mit dem aus Dimethylformamid und Thionylbromid hergestellten Bromimmoniumsalz ergab das 5-Brom-5-desoxy-2,3-O-isopropyliden-D-ribonsäure- γ -lacton (94) nur in einer Ausbeute von 65 %. Diese Verbindung sublimierte, ebenso wie das Chlorid (90), sehr rasch im Hochvakuum.

Die Hydrolyse von **94** mit 80 %iger wässriger Essigsäure lieferte das Diol **95** in ebenfalls geringerer Ausbeute als dies bei der analogen Chlorverbindung **90** der Fall war. Nach Umkristallisieren aus Essigsäureethylester/Hexan lag **95** in 69 %iger Ausbeute vor.

Die unbefriedigenden Ausbeuten dieser Reaktionssequenz gaben Anlaß

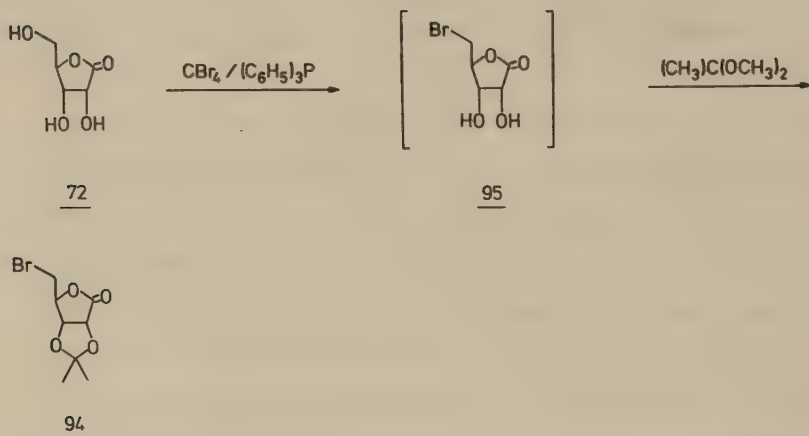
zur Überprüfung anderer möglicher Synthesewege. Anisuzzaman und Whistler berichteten (Lit.⁷⁷), daß im Gegensatz zu anderen Methoden die Halogenierung an Kohlenhydratderivaten mit Tetrahalogenkohlenstoff/Triphenylphosphin in Pyridin stereospezifisch durch formale Substitution der primären OH-Gruppen durch Halogen stattfindet.



Diese Technik führte bei der Bromierung von D-Ribonsäure- γ -lacton (72) zu großen Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung. Ausschütteln mit wässriger Säure zur Entfernung von Pyridin empfahl sich aufgrund der relativ hohen Wasserlöslichkeit des Reaktionsprodukts (95) nicht. Wenngleich Pyridin auch im Vakuum abgezogen werden konnte, die Abtrennung des bei dieser 'Appelreaktion' entstandenen Triphenylphosphinoxids war mit einfachen Mitteln nicht möglich. 5-Brom-5-desoxy-D-ribonsäure- γ -lacton (95) kristallisierte aus dem Produktgemisch nicht aus und konnte auch aufgrund des mit Triphenylphosphinoxid gemeinsamen R_f -Wertes nicht säulenchromatographisch abgetrennt werden. Dieser Umstand machte auch eine dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion unmöglich.

Das Trennproblem konnte aber durch nachträgliches Einführen von OH-'Schutzgruppen' für 95 gelöst werden, die eine starke Verringerung der Polarität des Moleküls zur Folge hatten. Zunächst wurde wieder die Bromierung mit Tetrabrommethan/Triphenylphosphin durchgeführt, wobei als Lösungsmittel nicht Pyridin, sondern Acetonitril zum Einsatz kam, das nach beendeter Reaktion leicht im Vakuum abgezogen werden konnte. Der

zähviskose Rückstand wurde anschließend in absolutem Tetrahydrofuran aufgenommen und mit 2,2-Dimethoxypropan durch Rückflußkochen in die bereits bekannte Isopropylidenverbindung 94 überführt. Da dieses Produkt ebenfalls nicht in Anwesenheit von Triphenylphosphinoxid kristallisierte, wurde es durch Säulenchromatographie isoliert. Die Ausbeute dieser Eintopfreaktion war mit 80 % deutlich besser als die der oben beschriebenen zweistufigen Darstellung der gleichen Verbindung (94), ausgehend von 72.



Es war bislang nicht gelungen, das in einer Appelreaktion aus D-Ribonsäure- γ -lacton (72) gewonnene Bromierungsprodukt ohne chromatographischen Reinigungsschritt von Triphenylphosphinoxid zu befreien. Die generell geringe Löslichkeit und hohe Kristallinität von D-Ribonsäure- γ -lactonderivaten ließen es dennoch möglich erscheinen, ein geeignetes Derivat direkt durch Kristallisation zu isolieren.

Zunächst wurde 72 wieder mit Tetrabromkohlenstoff und Triphenylphosphin, diesmal allerdings in Tetrahydrofuran, in das nicht abtrennbare 5-Brom-5-desoxy-D-ribonsäure- γ -lacton (95) überführt. Anschließend wur-

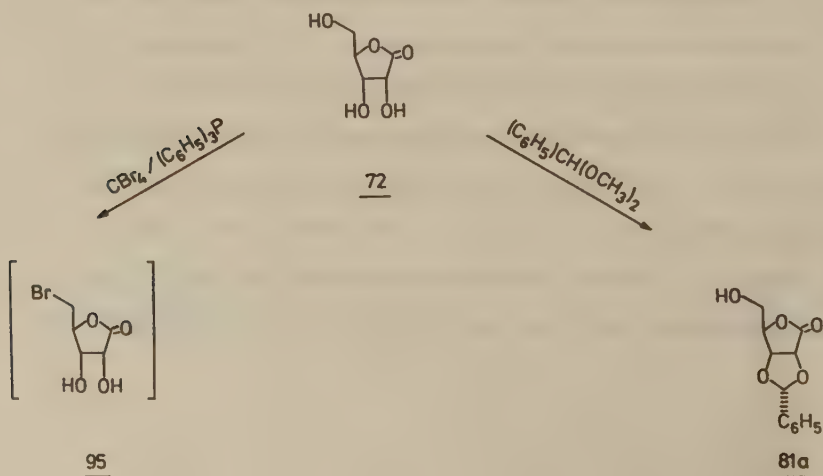
den zwei drittel des Lösungsmittels abdestilliert und der Rückstand nach Zugabe von überschüssigem Benzaldehyddimethylacetal mehrere Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhielt man wieder ein hochviskoses Öl, das in wenig Chloroform aufgenommen wurde. Aus dieser Lösung schied sich beim Stehenlassen 2,3-O-Benzyliden-D-ribonsäure- γ -lacton (96 a) grobkristallin ab. Nach zweimaligen Umkristallisieren betrug die Ausbeute dieser zweistufigen Eintopfreaktion 44 %.

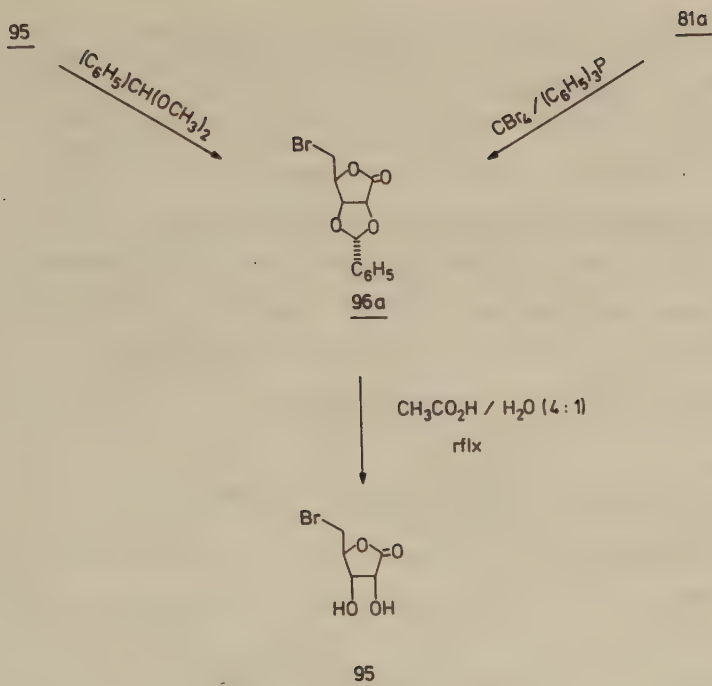
Um die Konfiguration des Benzyl-C-Atoms festlegen zu können, wurde 2,3-O-[(R)-Benzyliden]-D-ribonsäure- γ -lacton (81 a) auf die gleiche Art bromiert. Das Produkt, 2,3-O-[(R)-Benzyliden]-D-ribonsäure- γ -lacton lag nach Kristallisation in 75 %iger Ausbeute vor und wies die gleichen physikalisch-chemischen Eigenschaften auf wie das in der Eintopfreaktion hergestellte Acetal (96 a).

Verbindung 96 a wurde auf ähnliche Weise auch von Chen und Joullie hergestellt (Lit.⁷⁸). Nach Bromierung mit Tetrabrommethan und Triphenylphosphin in Acetonitril setzten die Autoren das rohe Produktgemisch mit Benzaldehyd unter Katalyse von Zinkchlorid um. Durch Säulenchromatographie erhielten sie die diastereomeren 2,3-O-Benzylidenverbindungen 96 a und 96 b getrennt im Verhältnis 2:1 in einer Gesamtausbeute von 58.4 %. Interessanterweise entspricht das Mindermengendiastereomere der bei eigenen Versuchen als einziges Produkt isolierten Verbindung 96 a. Für die Divergenz dieser Ergebnisse kommen mehrere Gründe in Betracht:

Schon bei der Synthese der diastereomeren 2,3-O-Benzylidenacetale von D-Ribonsäure- γ -lacton (72) 81 a und 81 b war klar zutage getreten, daß das Epimerenverhältnis stark von der Herstellungsmethode abhing; durch das 'thermische Verfahren' war das (thermodynamisch stabilere ?) 2,3-O-(R)-Benzylidenderivat 81 a in zwanzigfacher Menge des 2,3-O-(S)-Benzy-

lidenderivats 81 b entstanden. Dieser Umstand erklärt, warum 96 a nach der thermischen Acetalisierung von nicht isoliertem 95 als einziges Produkt gefunden wurde. Aber auch bei der Zinkchlorid-katalysierten Umsetzung von D-Ribonsäure- γ -lacton (72) mit Benzaldehyd entstand das 2,3-O-(S)-Benzylidenderivat 81 b als Mindermengenepimeres und es bleibt immer noch die Frage offen, weshalb Chen und Joullie bei der analogen Umsetzung ausgehend von nicht isoliertem Bromierungsprodukt 95 die 2,3-O-(S)-Benzylidenverbindung 96 b als Hauptprodukt fanden. Die Erklärung hierfür mag in der Schwerlöslichkeit des 2,3-O-(R)-Benzylidenderivates 96 a zu suchen sein. Eigene Versuche, die Ausbeute an 96 durch Säulenchromatographie des eingeeengten Mutterlaugenrückstandes zu erhöhen, blieben erfolglos. Weder das (R)- noch das (S)-Epimere war mit dem von Chen und Joullie verwendeten Fließmittel Toluol eluierbar. Das (R)-Epimere 96 a, das in Chloroform und auch Essigsäureethylester nur geringe Löslichkeit zeigte, erwies sich in Toluol sogar als nahezu unlöslich. Es ist daher zu vermuten, daß Chen und Joullie der größte Teil ihres 'Mindermengenepimeren' bei der Säulenchromatographie auskristallisierte und nicht mehr eluiert werden konnte!

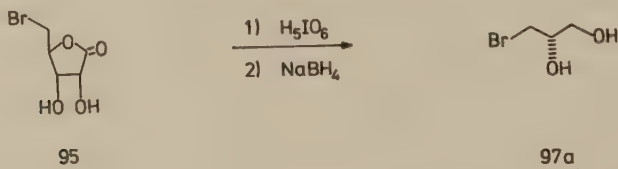




Benzaldehydacetale werden im allgemeinen leichter hydrolytisch gespalten als die entsprechenden Acetonide. Im vorliegenden Fall ergab die Hydrolyse von 96 a unter den Bedingungen der Spaltung des Acetonids 94 nur minimal bessere Ausbeuten an 5-Brom-5-desoxy-D-ribonsäure- γ -lacton (95); nach Umkristallisieren erhielt man 72 % an Verbindung 95. Diese Reaktion war schwer zu optimieren, denn der Endpunkt der Hydrolyse konnte dünnschichtchromatographisch nicht bestimmt werden, da der bei der Reaktion freiwerdende Benzaldehyd den gleichen R_f -Wert wie das Edukt (96 a) besitzt.

Es war auch versucht worden, 96 a durch katalytische Hydrierung entsprechend der Darstellung von 5-O-(p-Toluolsulfonyl)-D-ribonsäure- γ -lac-

ton (80) in das Diol 95 zu überführen. Diese Ansätze schlugen immer fehl, obwohl sich üblicherweise 'in neutralem Medium Halogen nicht aus primären und sekundären Alkylchloriden und -bromiden entfernen läßt' (Lit. ⁷⁹). Die Verwendung von Platin als Katalysator im Lösungsmittel Essigsäure führte ebenfalls nicht zum Erfolg. Die hydrogenolytisch gebildeten Reaktionsprodukte konnten auch nicht charakterisiert werden. Der Mechanismus dieser Reaktion blieb ebenso ungeklärt wie die Abspaltung von Tosylat aus 2,3-O-Isopropyliden-5-O-(p-toluolsulfonyl)-D-ribonsäure- γ -lacton (79). bei der sauren Hydrolyse.



Die Malaprade-Spaltung von 95 ergab nach Reduktion und Verseifung des intermediär gebildeten Dialdehyds eine geringere Ausbeute an (S)-3-Brom-1,2-propandiol (97 a) als die gleiche Reaktionssequenz ausgehend von der 95 entsprechenden Chlorverbindung 91 lieferte. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts konnte das chirale Monobromhydrin (97 a) nur zu 43 % der Theorie isoliert werden.

Wie schon 3-(p-Toluolsulfonyloxy)-1,2-propandiol (10, 10 a) und (S)-Monochlorhydrin(92) wurde auch Monobromhydrin (97) an den freien OH-Gruppen geschützt. Die Umsetzung von 97 mit Pivaloylchlorid in Pyridin/Ether ergab den flüssigen Diester 98, der nach säulenchromatographischer Reinigung zu 62 % der Theorie erhalten wurde.

5.3.2. Umsetzungen geschützter, mit verschiedenen Austrittsgruppen versehener, (optisch aktiver) Glycerinderivate mit dem Tetrabutylammoniumsalz von Malondialdehyd (50)

Das Malondialdehydanion ist als ambidenten Nucleophil sowohl an einem der terminalen Sauerstoffatome als auch am mittleren C-Atom elektrophil angreifbar.



Wie bereits erwähnt, werden in der Literatur nur wenige Elektrophile genannt, die effizient am Sauerstoff reagieren wie Säurechloride oder Alkoxymethylchloride (Lit.^{32, 52}). Die Regioselektivität des elektrophilen Angriffs am ambidenten Nucleophil wird durch mehrere Effekte bestimmt (Lit.^{80, 81}):

1) Aus dem Prinzip der harten und weichen Säuren und Basen geht hervor, daß unter S_N2 -Bedingungen ein ambidenten Nucleophil mit größerer Wahrscheinlichkeit mit seinem weniger elektronegativen Atom, also eher mit dem Kohlenstoffatom als mit dem Sauerstoffatom reagieren sollte. Im vorliegenden Fall sollten als Elektrophile primäre Arylsulfonate, Chloride und Bromide eingesetzt werden, die bei Substitutionsreaktionen S_N2 -Bedingungen erfordern. Dieser Teilaspekt des Pearson-Prinzips, auch Kornblumregel genannt, spricht zunächst gegen die für die erwünschte Enol-etherbildung erforderliche O-Alkylierung.

2) Der elektronenziehende Charakter der Austrittsgruppe X (hier Aryl- SO_3 , Cl, Br) in R-X (R = Alkyl; hier Glyceryl) bewirkt an dem (hier primären) α -C-Atom eine mehr oder weniger hohe Partialladung. Bei dem dem

Malondialdehydsalz 50 vergleichbaren Natriumsalz von Acetylaceton wuchs bei Alkylierungsreaktionen das O/C-Verhältnis in der Reihenfolge $RJ < RBr < RCl < ROTos$ (Lit.⁸²). Andererseits stellten Kurts et al. (Lit.⁸²) auch fest, daß mit zunehmender Größe von R auch das O/C-Alkylierungsverhältnis steigt, wenn X = Halogen, dagegen im Widerspruch zum Pearson-Prinzip (Lit.⁸³) eine Abnahme des O/C-Alkylierungsverhältnisses zu beobachten ist, wenn X = TosO.

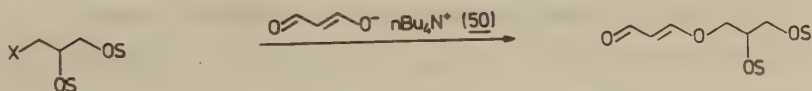
3) Negativ geladene Nucleophile haben natürlich ein positives Gegenion. Untersuchungen an verschiedenen α,γ -Dicarbonylverbindungen haben ergeben, daß mit der Größe des (Alkali-) Kations auch die Reaktivität des Nucleophils wächst (Lit.⁸⁴). Es wird angenommen, daß hauptsächlich das freie Anion mit einem Elektrophil reagiert. Unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeiten spiegeln somit auch den 'Dissoziationsgrad' der Salze wieder. Besonders schnell reagieren anionische Nucleophile ab, die als Kation das voluminöse Tetrabutylammoniumion besitzen.

4) Vielfach bestimmt das Lösungsmittel, welches nucleophile Zentrum reagieren wird. Polar aprotische Lösungsmittel solvatisieren besonders effektiv Kationen, wenig aber das anionische Nucleophil selbst, wodurch dieses 'nackt' wird. Je freier das ambidente Nucleophil ist, desto wahrscheinlicher wird es mit seinem elektronegativeren Zentrum angreifen.

5) Die Regioselektivität des elektrophilen Angriffs am ambidenten Nucleophil kann aber auch durch sterische Einflüsse bestimmt werden. Die Reaktion findet dann eher am sterisch weniger gehinderten nucleophilen Zentrum statt.

Bei der Alkylierung von Enolaten entstehen Enolether durch kinetische Reaktionskontrolle. Dies wird - kurz zusammengefaßt - durch ein polares aprotisches Lösungsmittel (hier DMF), ein voluminöses Gegenion (hier

$n\text{Bu}_4\text{N}^+$) und ein reaktives Alkylierungsmittel mit geringer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Aktivität und 'harter' Austrittsgruppe erreicht. Bei den bereits durchgeführten Enoletherdarstellungen hatte der Austausch von K^+ gegen $n\text{Bu}_4\text{N}^+$ als Gegenion eine enorme Ausbeutesteigerung bewirkt. Die Auswirkung der verschiedenen Nucleofuge auf Richtung und Effizienz bei der Alkylierung von 50 galt es nun zu überprüfen:



<u>93</u> :	(S)	X = Cl	17%	<u>5a</u> :	(R)	S = TBDMS
<u>55</u> :	(R, S)	X = Cl	14%	<u>57</u> :	(R, S)	S = $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$
<u>98</u> :	(R, S)	X = Br	58%	<u>57</u> :	(R, S)	S = $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$
<u>99</u> :	(S)	X = $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3$	76%	<u>5a</u> :	(R, S)	S = TBDMS
<u>53, 53a</u> :	(R, S), (S)	X = TosO	81%	<u>5, 5a</u> :	(R, S), (R)	S = TBDMS
<u>54, 54a</u> :	(R, S), (S)	X = TosO	91%	<u>57, 57a</u> :	(R, S), (R)	S = $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$

Alle Ansätze erfolgten grundsätzlich unter Beimengung von wenig 3-tert.-Butyl-4-hydroxy-5-methylphenylsulfid, um radikalische Nebenreaktionen der thermisch labilen Enolether 5a und 57 (a) zu unterdrücken. Die Umsetzung der verschiedenen Glycerinderivate zeigte, wie schon früher beobachtet, keine signifikante Abhängigkeit von den verwendeten Schutzgruppen, soweit diese unter den Reaktionsbedingungen stabil genug waren (Trimethylsilylreste waren abgespalten worden.). Erheblichen Einfluß auf die Reaktion hatten die verschiedenen Fluchtgruppen. Wenngleich im Gegensatz zum Acetylacetonat am Malondialdehydanion nie C-Alkylierung beobachtet

wurde, so wiesen die Ausbeuten an stets spezifisch gebildetem (E)-Enol-ether doch erhebliche Unterschiede auf.

Das optisch aktive, als Silylether geschützte Chlorid 93 sowie das entsprechende, racemische Dipivaloylat 55 reagierten trotz sehr langer Reaktionszeit mit dem Tetrabutylammoniumsalz 50 nur unter geringem Umsatz. Die Reaktionen wurden vor der quantitativen Umsetzung der Edukte 93 und 55 abgebrochen, da mit der Zerstörung der entstandenen Enolether durch Nebenreaktionen gerechnet werden mußte. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung der Rohprodukte erhielt man nur 17 % bzw 14 % an 5 a und 57.

Eine bessere Ausbeute ermöglichte Bromid als Nucleofug. Nach Umsetzung des als Dipivaloylverbindung geschützten Glycerinderivats 98 und wie oben beschrieben durchgeführter Produktisolierung lagen 58 % an Enolether 57 vor. Damit erlangt die Umsetzung von Alkylbromiden mit dem Salz 50 auch präparative Bedeutung.

Das beste Ergebnis erbrachte die Reaktion von unterschiedlich geschützten Glycerinbenzolsulfonaten bzw. -tosylaten mit dem Salz 50. Die Ausbeuten lagen üblicherweise zwischen 76 % und 91 %. Die harte Sauerstoffbase und die Arylsulfonate als harte Säuren sorgten für einen wirksamen 'symbiotischen Effekt', der eine rasche Reaktion begünstigte (Lit.^{81, 83}).

Im Gegensatz zu den Befunden von Kurts et al. (Lit.⁸²) bei der O- und C-Alkylierung von Acetylacetonat erfolgte die Alkylierung des Malondialdehydanions 50 überraschenderweise ausschließlich am Sauerstoff. 50 reagierte sowohl mit 98 als auch mit Ethylbromid (Lit.⁸⁵), also eher weichen Säuren, spezifisch unter Bildung der O-Alkylierungsprodukte 57 bzw. 31, dem früher schon vorgestellten (E)-3-Ethoxypropenal, ab. Daher

muß angenommen werden, daß hier das Pearson-Prinzip keinen dominierenden Einfluß hat und die O-Reaktivität von 50 durch seine einfache Struktur bestimmt wird (Aldehyd anstatt Keton).

6. Synthese von (S)-(all-E)-Fecapentaen-12 (I a)

Mit der Darstellung der optisch aktiven Glycerinoletherderivate 5 a und 57 a war der Weg für die Synthese von (S)-Fecapentaen-12 (I a) geebnet. I a wurde jedoch nur über den bereits in größeren Mengen hergestellten Silylether 5 a synthetisiert. Das Vorgehen entsprach dabei völlig dem bereits beschriebenen Verfahren zur Gewinnung von racemischem Fecapentaen-12 (I).

Zunächst erfolgte wieder die Kopplung des Glycerinolethers 5 a mit dem als Tetrahydropyranylether geschützten Alkinol (38). Es erwies sich hier als sehr vorteilhaft, zur Deprotonierung des Alkins 38 eine Lösung von frisch destilliertem Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid zu verwenden. Dies ermöglichte eine Ausbeutesteigerung der Alkinylierungsreaktion auf 78 %.

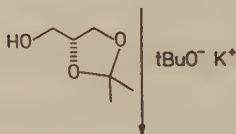
Durch eine modifizierte Whitingreaktion des Kopplungsproduktes 58 a entstand der Pentaenolether 60 a, der in quantitativer Rohausbeute isoliert wurde. Entschützen von 60 a mit Fluoridlösung im aprotischen Medium, wässrige Aufarbeitung und Umkristallisieren aus n-Butylacetat ergab reines (S)-(all-E)-Fecapentaen-12.

6.1. Hydrierung von (S)-Fecapentaen-12 und Überprüfung der optischen
Reinheit des Hydrierungsproduktes (100)

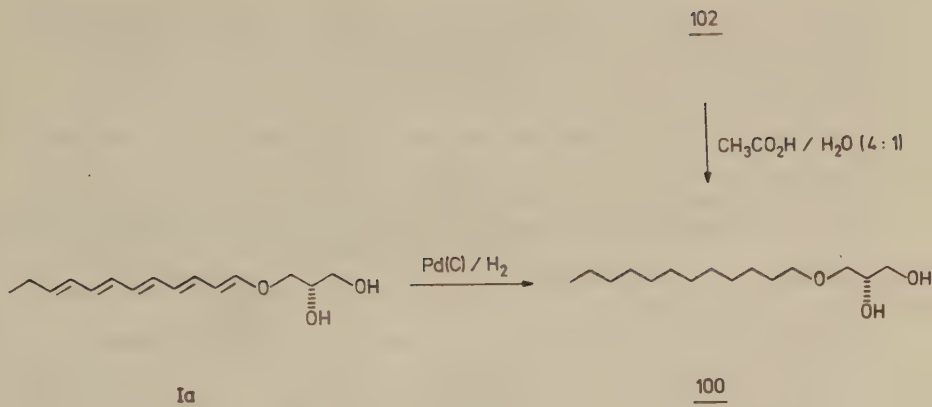
Wegen der starken Lichtabsorption im langwelligen UV-Licht war es schwierig, die optische Drehung von Fecapentaen-12 (I a) bei 578 nm und 546 nm zu messen und auf die Drehung bei der Natrium-D-Linie zu extrapolieren. Aber zumindest bei einem Derivat von (S)-Fecapentaen-12 sollte die optische Rotation exakt bestimmt werden. Dazu wurde das chromatographierte Produkt der Whitingreaktion (60 a) zunächst mit Fluorid deblockiert. Das nach wässriger Aufarbeitung gewonnene, rohe Pentaen I a wurde gleich anschließend in einer Mikrohydrierapparatur in Anwesenheit von Palladium (10 % auf Aktivkohle) mit Wasserstoff in Tetrahydrofuran reduziert. Das kristalline (S)-3-Dodecyloxy-1,2-propandiol (100) konnte nach dieser Methode zu 84 % nach chromatographischer Reinigung gewonnen werden.



101



102



Der Vergleich von alternativ synthetisierten 100 mit durch Hydrierung von Ia gewonem 100 sollte Aufschluß über die optische Reinheit von Ia geben.

Käufliches (R)-Glycerinacetonid (9a) reagierte nach dem Prinzip der Williamsonschen Ethersynthese mit 1-Bromdodecan (101) in Anwesenheit von Kalium-tert.-Butylat zum Dioxolanderivat 102, das in einer Ausbeute von 81 % erhalten wurde. Nach Spaltung des Acetonids 102 mit wässriger Essigsäure ergab Umkristallisieren des Rohprodukts aus Hexan das analysenreine Diol 100 in 75 %iger Ausbeute.

Das durch die Alternativsynthese gewonnene Produkt wies mit einer in Chloroform gemessenen optischen Rotation von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 2.5$ einen etwas größeren Drehwert auf als das durch Hydrierung entstandene Produkt mit $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 1.9$ besaß. Für (R)-3-Dodecyloxy-1,2-propandiol, das als Naturstoff aus dem Öl der Leber der Spezies Paralithodes camtschatica gewonnen wurde, hat man sogar eine optische Rotation von $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -4.5$ bei ähnlicher Konzentration in Chloroform gemessen (Lit.⁸⁶). Die Schmelzpunkte des Naturstoffes und des durch Hydrierung hergestellten Diols 100 unter-

schieden sich nur um 1°C , während der Schmelzpunkt des alternativ synthetisierten Produktes 100 um 4°C bzw. 3°C höher lag.

Zu bemerken ist, daß Bestimmungen sehr kleiner spezifischer Drehungen zwangsläufig mit einem großen experimentellen Fehler behaftet sind. Bei isolierten Naturstoffen verfälschen oft geringfügige Verunreinigungen (mit hohem Drehwert) das Meßergebnis.

7. Synthese von (S)-(all-E)-Fecapentaen-14 (II a)

Neben (S)-Fecapentaen-12 (I a) ist (S)-Fecapentaen-14 (II a) das zweite bisher bekannte, natürlich vorkommende Fecapentaen. II a besitzt gegenüber I a eine um zwei Methylengruppen längere Alkylkette und war deshalb auf einem analogen Syntheseweg zugänglich. Dazu wurde statt mit (E,E)-2,2-Heptadienal (29) mit (E,E)-2,4-Nonadienal (103) begonnen, bei dessen Aufbau im Unterschied zur Synthese von 29 nicht Propenal, sondern Valeraldehyd mit 1-Methoxy-1-buten-3-in (34) gekoppelt wurde (vgl. Abb. S. 18). Die Ausbeuten der Einzelreaktionen bei der (S)-Fecapentaen-14 - Synthese entsprachen denen der (S)-Fecapentaen-12 - Synthese:

So gelang die Darstellung von (E,E)-2,4-Nonadienal (103) zu 64 %, dessen Ethinylierung in 69 %iger Ausbeute (E,E)-4,6-Undecadien-1-in-3-ol (104) ergab. Nach Schützen von 104 als Tetrahydropyranylether (105, 89 %) erfolgte durch Koppeln mit silylgeschütztem Glycerinenolether 5 a der Aufbau der C_{14} -Kette. Das dabei als Base verwendete, frisch destillierte Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid ermöglichte eine Ausbeute an 106 a von 82 %. Die modifizierte Whitingreaktion lieferte das Pentaensystem 107 a in 100 %iger Rohausbeute. Die Abspaltung der Silylschutzgruppen mit Flu-

orid und anschließendes Umkristallisieren aus Essigsäurebutylester ergab (S)-Fecapentaen-14 (II a) als analysenreines Produkt in 29 %iger Ausbeute.

8. Vergleich von synthetischem (S)-(all-E)-Fecapentaen-12 bzw. -14

(I a, II a) mit natürlichen Fecapentaenen

Nach Kingstons Beschreibung der Fecapentaene (Lit.¹⁹) als in gängigen organischen Lösungsmitteln lösliche Substanzen, die im Widerspruch zu eigenen Beobachtungen stand, nach denen diese (I a, II a) außerordentlich schwerlöslich sind, kamen Zweifel auf, ob das synthetische Material dem natürlichen bezüglich der Doppelbindungsgeometrie entsprach. Dies wurde in Zusammenarbeit mit J. J. Krepinsky untersucht (Lit.⁸⁷).

Bei HPLC-Untersuchungen hatte es sich gezeigt, daß es nur ein natürlich-vorkommendes Fecapentaen-14 - Isomeres gibt, aber drei natürliche Fecapentaen-12 - Isomere, deren Verhältnis von Spender zu Spender variierte. Die außerordentliche Labilität der Verbindungen verhinderte aber stets ihre genaue Charakterisierung. So wurden die drei Fecapentaen-12 - Isomere zwar durch HPLC-MS-Kopplung als solche identifiziert, sie konnten aber nicht im präparativen Maßstab aufgetrennt werden. Das besonders empfindliche Fecapentaen-14 entzog sich durch Zersetzung einer genauen spektroskopischen Untersuchung.

Erst durch die oben vorgestellten Totalsynthesen von kristallinen (all-E)-Fecapentaenen (I a, II a) wurde es möglich, synthetisches mit natürlichem Material zu vergleichen und dadurch zu klären, welche der Naturstoffe, wenn überhaupt, all-trans-konfiguriert sind. Die HPLC-Untersuchungen von Krepinsky ergaben, daß das synthetische (all-E)-Fecapenta-

en-14 (II a) mit dem natürlichen identisch ist und daß das synthetische (all-E)-Fecapentaen-12 dem natürlichen Hauptmengenisomeren entspricht.

Damit ist es erstmals gelungen, zwei natürlich vorkommenden Fecapentaenen die vollständigen Strukturformeln zuzuordnen.

9. Biologische Tests der synthetischen Fecapentaene (I a, II a)

Mutagenität und Cancerogenität von Chemikalien sind eng miteinander verwebene Eigenschaften. Als hervorragende Vorprüfung auf Carcinogenität hat sich der Mutagenitätstest nach Ames (Lit.⁸⁸) erwiesen, der wahrscheinliche Vorhersagen der krebserregenden Eigenschaften von Chemikalien ermöglicht. Diesem Bakterientest an den Stämmen salmonella typhimurium TA 100, TA 98 und TA 102 wurden die synthetisierten Fecapentaene unterzogen. Entsprechend den vorgestellten Verfahren zur Synthese von ($\pm$)-Fecapentaen-12, natürlichem (S)-(+)-Fecapentaen-12 und natürlichem (S)-(+)-Fecapentaen-14 waren auch die (R)-(-)-Enantiomeren von Fecapentaen-12 und -14 hergestellt worden.

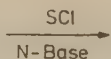
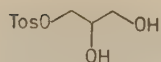
Der zunächst an racemischem Fecapentaen-12 (I) durchgeführte Ames-test hatte bestätigt, daß diese Substanz ein sehr starkes, direktes Mutagen ist, das keiner Aktivierung durch Lebermikrosomen bedarf. (Das ebenfalls getestete, racemische 3-Dodecyloxy-1,2-propandiol (= racemisches 100) zeigte übrigens keine Mutagenität.)

Den Einfluß der Konfiguration des Glycerylrests auf die Mutagenität der Fecapentaene sollte der Amestest der einzelnen Enantiomeren aufzeigen. Welch unterschiedliche Wirkung verschiedene Enantiomere einer Substanz auf den Organismus ausüben können, hatte sich z.B. am Fall von Contergan

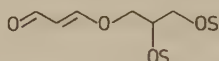
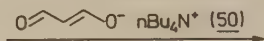
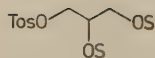
auf verhängnisvolle Weise gezeigt; das (R)-Enantiomere kann unbedenklich als Sedativum eingesetzt werden, der optische Antipode besitzt jedoch zusätzlich teratogene Eigenschaften (Lit.⁸⁹).

Im Ames-Test besaßen aber alle Enantiomeren von (all-E)-Fecapentaen-12 bzw. -14 gleich starke Mutagenität. Damit kommt dem Glycerylrest unabhängig von seiner Stereochemie nur eine Funktion als 'Comutagen' zu, da bekannt ist (Lit.⁹⁰), daß das anstatt mit Glycerin mit Methanol veretherete 1,3,5,7,9-Dodecapentaenylsystem eine geringere Mutagenität, dafür höhere Toxizität aufweist.

10. Syntheschema zur Darstellung (optisch aktiver) Fecapentaene



10(a)

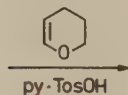
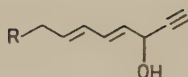
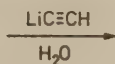
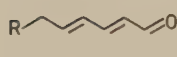


53(a): S = TBDMS

5(a): S = TBDMS

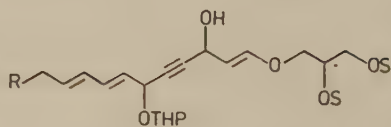
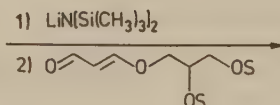
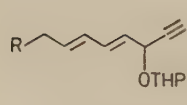
54(a): S = $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$

57(a): S = $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$



29 / 103

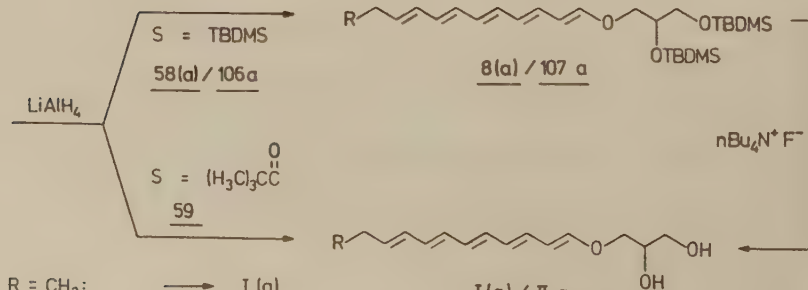
28 / 104



38 / 105

58(a) / 106a: S = TBDMS

59: S = $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$

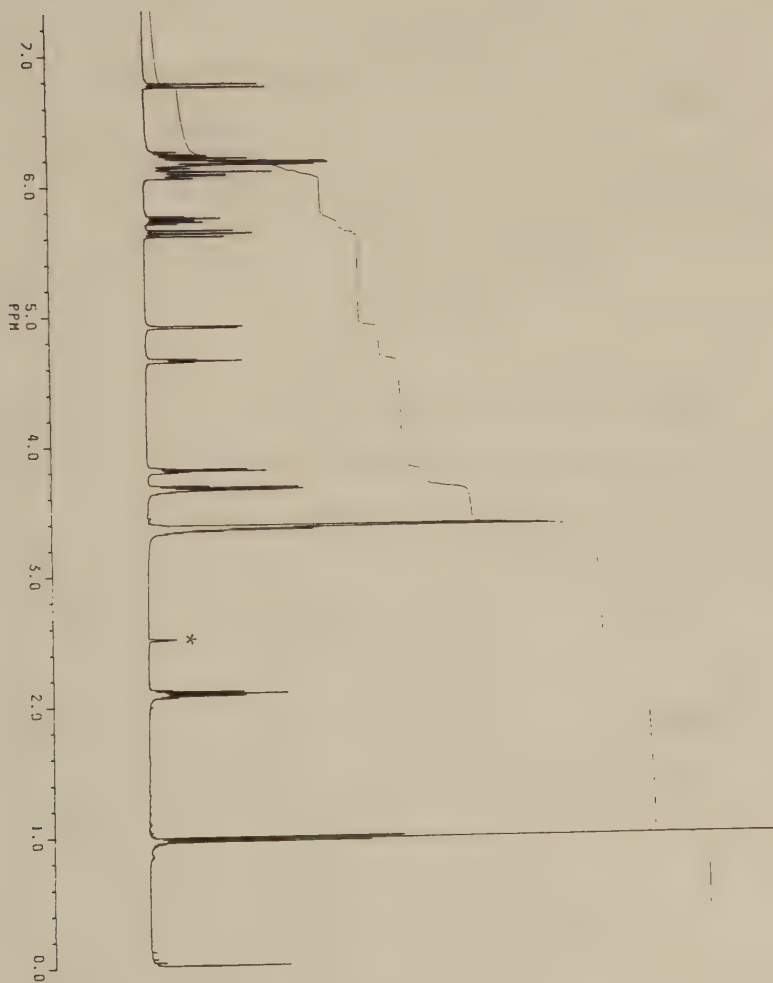


R = CH₃: → I(a)

R = CH₃(CH₂)₂: → II(a)

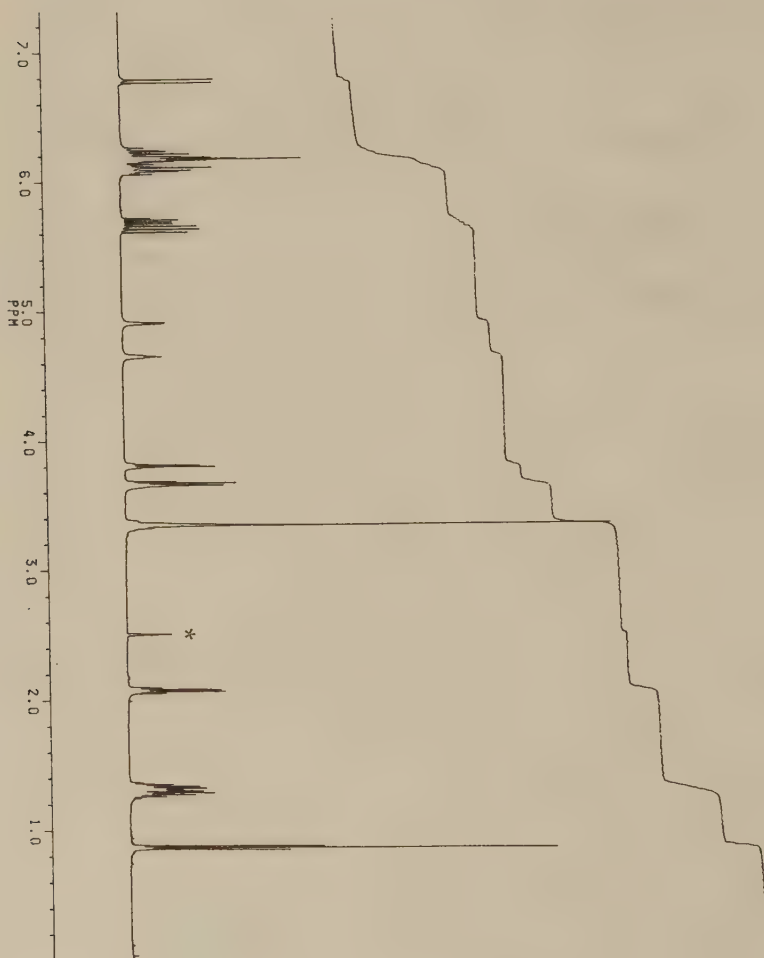
11. 500 MHz ^1H NMR - Spektren von

11.1. (+)-(all-E)-Fecapentaen-12



* DMSO

11.2. (S)-(all-E)-Fecapentaen-14



* DMSO

EXPERIMENTELLER TEIL

12. Allgemeines

12.1. Physikalische Meßgeräte

Schmelzpunkte

Alle Schmelzpunkte wurden am Koflerblock bestimmt und sind nicht korrigiert.

IR-Spektren

Gerät: Fourier-IR-Spektrometer 125 IFS 45 (Bruker)

Die Angabe der Banden erfolgt nach fallenden Wellenzahlen. Grundsätzlich wurden nur die stärksten und/oder besonders charakteristischen Banden erwähnt. Festsubstanzen wurden als KBr-Preßling aufgenommen, Flüssigkeiten oder Öle als Film zwischen NaCl-Platten.

UV-Spektren

Gerät: Spektralphotometer DMR 10 (Carl Zeiss)

Als Lösungsmittel zur Aufnahme der UV-Spektren dienten Dioxan, Acetonitril und Methylenchlorid.

¹H-NMR-Spektren

Geräte: WP 80 CW (Bruker)

AC 200 (Bruker)

am. 500 (Bruker)

Die Routinespektren wurden grundsätzlich am 80 MHz-Gerät (WP 80 CW) angefertigt. Die angegebenen Hochfeldgeräte fanden nur für die Endverbindungen Verwendung. Als Lösungsmittel zur Aufnahme der ^1H NMR-Spektren diente, wann immer möglich, Tetrachlorkohlenstoff. Schwerer lösliche Verbindungen wurden in Deuteriochloroform, das über wasserfreiem Kaliumcarbonat aufbewahrt worden war, in deuteriertem Acetonitril oder deuteriertem Dimethylsulfoxid aufgenommen. Als interner Standard ($\delta = 0$) wurde meist Tetramethylsilan (TMS) verwendet. Zur Aufnahme von tetraalkylsilylsubstituierten Verbindungen im Lösungsmittel Tetrachlorkohlenstoff dienten wenig Chloroform ($\delta = 7.24$) oder Methylenchlorid ($\delta = 5.33$) als interner Standard. Die so erhaltenen chemischen Verschiebungen wurden auf TMS ($\delta = 0$) zurückgerechnet.

Die Auswertung der Spektren erfolgte nach erster Ordnung.

Massenspektren

Gerät: MS 902 (AEI, Manchester)

In einigen Fällen, in denen die Isolierung von Substanzen in analysenreiner Form nicht gelang, hauptsächlich bei Ölen, wurden die Molekülmassen durch hochauflösende Massenspektroskopie (HRMS) bestimmt.

12.2. Lösungsmittel

Die hier verwendeten Lösungsmittel wurden nach Routineverfahren getrocknet und gereinigt. Tetrachlorkohlenstoff und Methylenchlorid wurden über basisches Aluminiumoxid filtriert und über Molekularsieb ($4 \text{ \AA}$, Union Carbide) aufbewahrt. Die vorgetrockneten Lösungsmittel Tetrahydrofuran,

Ethylenglycoldimethylether und Diethylether wurden zur Entfernung von restlicher Feuchtigkeit über Lithiumaluminiumhydrid unter Rückfluß gekocht und kurz vor Gebrauch abdestilliert. Die im Handel mit der Qualitätsbezeichnung '99+' (Janssen) erhältlichen Lösungsmittel Tetrahydropyran, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und Acetonitril wurden nach dem ersten Öffnen der Gebinde über Molekularsieb ($4 \text{ \AA}$) aufbewahrt, ebenso Pyridin, das nach mehrtägiger Lagerung über Kaliumhydroxidplättchen destilliert worden war. Absolutes Ethanol wurde nach Organikum-Vorschriften erhalten (Lit.⁹¹). Die zur Handhabung stark oxidationsempfindlicher Substanzen benötigten Lösungsmittel wurden durch Kochen oder Ultraschallbehandlung unter Schutzgas weitgehend von Sauerstoff befreit.

12.3. Herkunft der Chemikalien

Alle Chemikalien und Lösungsmittel wurden von den Firmen Fluka, Merck und Janssen bezogen. Als Schutzgase für Reaktionen oder Handhabung oxidations- bzw. feuchtigkeitsempfindlicher Substanzen wurden Stickstoff oder Argon der Firma Linde eingesetzt.

12.4. Chromatographische Verfahren

Für die analytische Dünnschichtchromatographie dienten Kieselgelfertigplatten 60 F₂₅₄ (Schichtdicke 0.25 mm) der Firma Merck als stationäre Phase. Besonders luft- oder hydrolyseempfindliche Verbindungen wur-

den in einem polaren Lösungsmittel (z.B. Essigsäureethylester) auf die Platte aufgetragen, die noch vor Abdampfen des Lösungsmittels in die DC-Kammer gestellt wurde. Dies hatte, besonders bei unpolareren Fließmittelsystemen, eine leichte Verfälschung der R_f -Werte zu größeren Werten zur Folge. Dieser Nachteil wurde jedoch in Anbetracht der nach dieser Methode unzersetzt chromatographierbaren Substanzen in Kauf genommen.

Die präparative Schichtchromatographie (PSC) sehr kleiner Substanzmengen erfolgte ebenfalls auf den oben erwähnten Kieselgelfertigplatten. Die Trennung und Reinigung größerer Substanzmengen wurde durch Säulenchromatographie über Kieselgel 60 mit der Korngröße 0.063 - 0.200 mm (70 - 230 mesh ASTM) der Firma Merck durchgeführt. Besonders säurelabile Substanzen wurden über Florisil der Firma Fluka in speziellen Säulen mit Kühlmantel chromatographiert.

12.5. Präparative Methodik

Auf die Beschreibung von Standardapparaturen wird verzichtet; auf spezielle Apparaturen wird bei den jeweiligen Versuchsbeschreibungen hingewiesen.

Der Verlauf der meisten Reaktionen ließ sich dünnschichtchromatographisch verfolgen. Edukte und Produkte wurden durch ihre Absorption im UV-Licht (254 nm), ihre Anfärbung mit Jod in der Jodkammer oder nach Besprühen mit saurer Kaliumpermanganatlösung und anschließende Wärmebehandlung sichtbar gemacht und anhand ihrer R_f -Werte unterschieden und zugeordnet. In der Regel wurden Reaktionen bis zur vollständigen Umsetzung des Ausgangsmaterials durchgeführt.

13. Synthesen der Modellverbindung (all-E)-1-Ethoxy-1,3,5,7,9-dodecapentaen (III)

13.1. (E,E)-Heptadienal (29)

In einem 2l-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Innenthermometer wurden unter Stickstoffatmosphäre 24,31 g (1,00 mol) Magnesiumspäne in 400 ml absolutem THF vorgelegt. Über den Tropftrichter ließ man innerhalb von drei Stunden 108,97 g (1,00 mol) frisch über Calciumchlorid destillierten Ethylbromids zum magnetisch gerührten Kolbeninhalt zutropfen, wobei die Temperatur durch Kühlen mit Eiswasser auf ca. 40°C gehalten wurde. Die Dunkelfärbung des Reaktionsgemenges zeigte das Anspringen der Reaktion an. Nach Auflösung des Magnesiums wurden innerhalb von zwei Stunden 82,10 g (1,00 mol) frisch destilliertes 1-Methoxy-1-buten-3-in in 500 ml absolutem THF so zuge-
tropft, daß die Reaktionstemperatur 40°C nicht überstieg. Die Lösung färbte sich dabei, begleitet von starker Gasentwicklung (Ethan), braun. Nach 1 1/2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur tropfte man innerhalb von 20 Minuten 48,21 g (0,83 mol) Propionaldehyd in 170 ml absolutem THF zu, wobei man die Temperatur mithilfe eines Eisbads auf etwa 17°C einstellte. Im Anschluß wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann unter Eiskühlung 38,24 g (0,83 mol) Ethanol zugetropft, 20 Minuten später 31,50 g (0,83 mol) Lithiumaluminiumhydrid vorsichtig eingerührt. Nach Stehenlassen über Nacht hydrolysierte die gebildete Zwischenverbindung beim Zutropfen von 40 ml Essigester, 190 ml Wasser und 930 ml 4.4 n Schwefelsäure unter Eiskühlung und kräftigem Rühren zur Zielver-

bindung 29 (Innentemperatur 20°C). Während der Wasserzugabe verklumpte der Kolbeninhalt (Bildung schwerlöslicher Hydroxide), löste sich aber bei der Säurezugabe wieder auf. Nach Überführen des zweiphasigen Gemisches in einen 3l-Erlenmeyerkolben führte zweistündiges Rühren bei Raumtemperatur zur Koagulation eines graugrünen Niederschlags. Die überstehende gelbe organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 300 ml Essigester ausgezogen. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 300 ml mit Kochsalz gesättigter 10 %iger Natriumcarbonatlösung und zweimal mit 300 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtrieren und Abziehen des Lösungsmittels erfolgte die Destillation des braunen, flüssigen Rohprodukts über eine Vigreuxkolonne im Wasserstrahlvakuum. Als Hauptfraktion destillierten 77.08 g (84 %) gelbliche, viskose Flüssigkeit (29) über.

DC(Toluol/Essigester (2:1)): $R_f = 0.52$

UV-aktiv, Anfärbung mit Jod

Sdp. 70 - 72°C/14 Torr (Lit.³⁰: 84 - 84.5°C/20 Torr)

$^1\text{H NMR}(\text{CCl}_4)$: $\delta = 1.09$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, CH_3), 2.05 - 2.45 (m, 2 H, CH_2), 6.04 (dd, $J_{1,2} = 8$ Hz, $J_{2,3} = 15$ Hz, $\text{OCH}=\text{CH}$), 6.23 - 6.40 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 6.93 - 7.25 (m, 1 H, $\text{CH}=\text{CHCHO}$), 9.43 (d, $J_{1,2} = 8$ Hz, CHO)

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}$ (110.16)

13.2. (E,E)-4,6-Nonadien-1-in-3-ol (28)

In einen ausgeheizten, stickstoffgespülten 1000ml-Dreihalskolben mit Gaseinleitungsrohr, Innenthermometer und Tropftrichter mit Blubberer und Trockenrohr (Calciumchloridfüllung) wurden 500 ml abs. THF eingefüllt und unter gleichzeitigem Durchleiten von trockenem Stickstoff auf -78°C gekühlt. Daraufhin wurde der Stickstoffstrom abgestellt und 20 Minuten lang Acetylgas durch eine Kühlfalle im trockeneisgefüllten Dewargefäß, eine Waschflasche mit konzentrierter Schwefelsäure und ein mit wasserfreiem Soda gefülltes Trockenrohr in die Apparatur gerade so rasch eingeleitet, daß am Blubberer kein Gasaustritt zu beobachten war. Nach Abklemmen der Acetylenzufuhr ließ man 15.0 g (0.234 mol) n-Butyllithium in 93.6 ml Hexan (2.5 m Lösung, Janssen) unter magnetischem Rühren so langsam zutropfen, daß die Temperatur im Kolben nie über -65°C stieg. Nach beendeter Basenzugabe ließ man die entstandene trübe Suspension noch 15 Minuteniterrühren; dabei sank die Temperatur im Kolben wieder auf -78°C . Langsames Zutropfen von 23.4 g (0.213 mol) (E,E)-2,4-Heptadienal in 75 ml abs. THF bewirkte einen erneuten Temperaturanstieg auf -70°C . Nach 20 Minuten Rühren bei -78°C wurde das Kühlbad entfernt und beim Auftauen des Kolbeninhalts schlug dessen Farbe von schmutzigweiß nach orange um. Als das Gemenge eine Temperatur von 10°C erreicht hatte, überführte man es in einen 1l-Scheidetrichter und gab nacheinander 200 ml Essigester und 100 ml gesättigte Kaliumcarbonatlösung zu. Die organische Phase färbte sich beim Ausschütteln tiefrot, in der wässrigen setzte sich ein pastöser Niederschlag ab. Die wässrige Phase wurde nochmals mit 50 ml Essigester ausgezogen und die vereinigten organischen Pha-

sen zweimal mit je 50 ml konzentrierter Kochsalzlösung gewaschen.
Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtrieren und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum fiel das Rohprodukt als rotes Öl an; das analysenreine Produkt ging bei der Destillation im Hochvakuum bei einer Badtemperatur von 100 - 140°C als gelbliche Flüssigkeit über. Die Ausbeute betrug 21.0 g (73 %).

DC (Toluol/Essigester (4:1)): $R_f = 0.38$

UV-aktiv, Anfärbung mit Jod

Schmp. 8 - 10°C

Sdp. 60°C/0.001 mbar

IR (Film): $\nu = 3299 \text{ cm}^{-1}$ (C≡C-H), 3022 (C=C-H), 2965 u.
2934 (CH₃, CH₂), 2874, 2116 (C≡C), 1660 (C=C_{konj.}), 1461, 1436,
1380, 1349, 1292, 1272, 1214, 1087, 988 (CH=CH_{trans}), 925, 880.

UV(Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 232 nm (4.472).

¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 0.99$ (t, J = 8 Hz, 3H, CH₃), 1.90 - 2.32 (m, 2 H, CH₂), 2.56 (d, J_{1,3} = 2 Hz, 1 H, ≡CH), 4.83 (dd, J_{1,3} = 2 Hz, J_{3,4} = 5 Hz, 1 H, CHOH), 5.43 - 6.63 (m, 4 H, =CH).

C₉H₁₂O (136.19)

ber. C 79.37 H 8.88

gef. C 79.35 H 8.94

13.3. (E,E)-7-(Trimethylsilyloxy)-3,5-nonadien-8-in (39)

4.08 g (30.0 mmol) (E,E)-Nonadien-1-in-3-ol wurden unter Stickstoffatmosphäre in 30 ml abs. THF gelöst und auf -30°C gekühlt. Zur gerührten Lösung ließ man 5.02 ml (3.64 g, 36.0 mmol) Triethylamin, dann eine Lösung von 4.19 ml (3.59 g, 33.0 mmol) Trimethylsilylchlorid zutropfen. Sofort fiel ein farbloser Niederschlag ($\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \cdot \text{HCl}$) aus. Nach Entfernung des Kühlbads und Auftauen auf Raumtemperatur hatte sich lt. DC schon alles Edukt zum Silylether umgesetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur erfolgte Aufarbeitung durch Filtrieren der Suspension, Aufnehmen des Filtrats in 100 ml Essigester und dreimaliges Ausschütteln mit mit halbkonzentrierter Kochsalzlösung. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtrieren und Eindampfen im Vakuum blieben 6.04 g hellbeige Flüssigkeit zurück. Nach Hochvakuumdestillation erhielt 4.79 g (77 %) farblose, viskose Flüssigkeit als analysenreines Produkt.

DC (Toluol): $R_f = 0.59$

UV-aktiv, Anfärbung mit Jod

Sdp. $45 - 46^{\circ}\text{C}/0.05 \text{ mbar}$

IR (Film): $\nu = 3311 \text{ cm}^{-1}$ (C=C-H), 3023 (C=C-H), 2964 u. 2935 (CH_3 , CH_2), 2898, 1661 ($\text{C}=\text{C}_{\text{konj.}}$), 1253, 1116, 1097, 1660, 988 ($\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 881, 844, 754, 655, 630.

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 233 \text{ nm} (4.435)$.

$^1\text{H NMR}$ (CCl_4): δ = 0.19 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.05 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH_3CH_2), 1.81 - 2.32 (m, 2 H, CH_2), 2.39 (d, $J_{7,9}$ = 2 Hz, 1 H, $=\text{CH}$), 4.82 (dd, $J_{7,9}$ = 2 Hz, $J_{6,7}$ = 6.5 Hz, 1 H, $\text{CHOSi}(\text{CH}_3)_3$), 5.32 - 6.39 (m, 4 H, olefin. H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{OSi}$ (208.38)

ber. C 69.17 H 9.67

gef. C 69.56 H 9.75

13.4. 2-[[[(E,E)-1-Ethynyl-2,4-heptadienyl]oxy]-tetrahydro-2H-pyran (38)

18.548 g (136.2 mmol) Alkohol 28 und 13.758 g (136.4 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran wurden in 70 ml abs. Methylenchlorid unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Unter magnetischem Rühren ließ man dann eine Lösung von 0.342 g (0.136 mmol) Pyridinium-p-toluolsulfonat in 2 ml abs. Methylenchlorid langsam zutropfen. Nach anschließendem zehnstündigem Rühren bei Raumtemperatur war dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachzuweisen. Zur Aufarbeitung wurde das gelborange Reaktionsgemisch in 300 ml Toluol aufgenommen einmal mit 15 ml konzentrierter Natriumbicarbonatlösung und einmal mit 50 ml konzentrierter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, worauf die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert wurde. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum blieben 30.4 g öliges Rohprodukt zurück. Die Reinigung des rohen Ethers 38 erfolgte durch Säulenchromatographie über 600 g Kieselgel mit niedrigsiedendem Petrolether, dem 5 % Essigester zugesetzt war. Die beiden diastereomeren Hauptprodukte waren in sechs der

300 ml - Fraktionen rein enthalten und fielen nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknen im Hochvakuum als blaßgelbes Öl (27,417 g, 91 %) an.

DC (Toluol): $R_f = 0.26$; 0.32 (zwei diastereomere Enantiomerenpaare)

UV-aktiv, Anfärbung mit Jod

Sdp. 108°C/0.01 mbar

IR (KBr): $\nu = 3295 \text{ cm}^{-1}$ ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 3025 ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 2936 u. 2942 (CH_3 , CH_2), 2874, 2113 ($\text{C}=\text{C}$), 1658 ($\text{C}=\text{C}_{\text{konj.}}$), 1202, 1133, 1118, 1076, 1050, 1038, 1013, 988 ($\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 972, 906, 870, 814, 652, 630.

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 233 (4.458)$

^1H NMR (CCl_4): $\delta = 1.00$ (t, 7,5 Hz, 3 H, CH_3), 1.31 - 1.89 (m, 6 H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.89 - 2.28 (m, 2 H, CH_3CH_2), 2.39 (d, 2 Hz, 1 H. $\equiv\text{CH}$), 3.26 - 4.05 (m, 2H, CH_2O), 4.57 - 4.98 (m, 2 H, CHO^*THP , OCHO), 5.24 - 6.51 (m, 4 H, olefin. H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (220.31)

ber. C 76.33 H 9.15

gef. C 76.20 H 8.98

13.5. (E)-3-Ethoxypropenal (31)

In einem 250 ml-Erlenmeyerkolben wurden 100.00 g (453.9 mmol) Malondialdehyd-bis(diethylacetal) zu einem Gemisch aus 0.25 g (1.3 mmol) p-Toluolsulfonsäurehydrat, 12.26 g Wasser und 9.10 ml Ethanol (Phasenvermittler) gegeben. Beim Rühren der Emulsion unter Stickstoffatmosphäre bei 70°C entstand aus dem farblosen zweiphasigen System eine gelbe Lösung. Aus dieser wurde innerhalb von drei Stunden zunächst bei 130 - 80 Torr, zuletzt kurz bei 40 Torr, das bei der Reaktion freiwerdende Ethanol über eine Vigreuxkolonne (Kopftemperatur 35°C) in eine auf -78°C gekühlte, kalibrierte Vorlage destilliert. Als die theoretisch erwartete Menge von 88 ml Ethanol überdestilliert war, wurde das nun rote Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt, mit 200 ml Ether verdünnt und in ein eisgekühltes Gemisch aus je 50 ml Natriumbicarbonat- und Kochsalzlösung gegossen. Nach dem Ausschütteln wurde die organische Phase von der wässrigen abgetrennt, letztere nochmals mit 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer bei 30°C Badtemperatur im Wasserstrahlvakuum auf 60 ml eingeengt. Bei der anschließenden Säulenchromatographie über 450 g Kieselgel bei 0°C, Laufmittel Pentan/Ether (1:1), war das Produkt in 11 der Fraktionen à 300 ml rein enthalten. Diese ergaben nach Abziehen des Lösungsmittels bei 30°C am Vakuumrotationsverdampfer 28.84 g (64 %) gelbe Flüssigkeit, die im Tiefkühlschrank (-25°C) kristallisierte.

DC (Toluol/Essigester (2:1)): $R_f = 0.24$

UV-aktiv, Anfärbung mit Jod

Sdp. 86°C/14 Torr

IR (Film): $\nu = 3071 \text{ cm}^{-1}$ (C=CH), 2986 u. 2940 u. 2900 u. (CH_3 , CH_2), 2831, 2722 u. 2756 (CH=O), 1684 (C=O), 1653 (C=C), 1636, 1616, 1676, 1392, 1334, 1304, 1224 (=C-O-C), 1150, 1102, 1015, 961 ($\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 845, 815, 652.

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 236 \text{ nm} (4.190)$.

$^1\text{H NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.31$ (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3), 3.99 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, CH_2), 5.47 (dd, $J_{1,2} = 8 \text{ Hz}$, $J_{2,3} = 12.5 \text{ Hz}$, 1 H, $=\text{CHCHO}$), 7.33 (d, $J_{2,3} = 12.5 \text{ Hz}$, 1 H, OCH=), 9.20 (d, $J_{1,2} = 8 \text{ Hz}$).

$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$ (100.12)

ber. C 59.98 H 8.05

gef. C 59.49 H 8.17

13.6. (E)-1-Ethoxy-1-penten-4-in-3-ol (30)

In 500 ml-Dreihalskolben wurde unter zur Darstellung von 28 analogen Bedingungen bei ca -78°C 7.37 g (0.115 mmol) n-Butyllithium in 71,9 ml Hexan (1.6 m Lösung v. Fluka) zu einem Überschuß an Acetylen in 200 ml abs. THF zugetropft. Bei der Zugabe von 10.01 g (0.100 mmol) (E)-3-Ethoxypropenal (31) in 30 ml abs. THF ca -70°C entstand zunächst eine gelbe Lösung, deren Farbe beim Auftauen nach orange umschlug. Nach Aufnehmen des Reaktionsgemisches in 100 ml Essigsäureethylester und Ausschütteln mit zunächst 50 ml konzentrierter Kaliumcarbonatlösung, dann mit zweimal 25 gesättigter Kochsalzlösung, erhielt

man die rote Lösung des Rohprodukts, die über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert wurde. Nach Einengen im Vakuum und Destillation im Hochvakuum lag das Produkt als gelbliche Flüssigkeit (8.53 g, 68 %) vor.

DC (Toluol/Essigester (2:1)): $R_f = 0.31$

UV-aktiv

Sdp. $61^{\circ}\text{C}/0.01$ Torr

IR (Film): $\nu = 3410$ (OH), 3292 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$), 2989 u. 2934 u. 2883 (CH_3 , CH_2), 1670, 1653 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}$) 1396, 1188, 1115, 1060, 1005, 934, 662.

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} < 210$ nm

^1H NMR (CCl_4): $\delta = 1.25$ (t, $J = 8$ Hz, 3 H, CH_3), 2.52 (d, $J_{3,5} = 2$ Hz, 1 H, $=\text{CH}$), 3.74 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, CH_2), 4.69 (dd, $J_{2,3} = 7$ Hz, $J_{3,5} = 2$ Hz, 1 H, CHOH), 4.83 (dd, $J_{1,2} = 11$ Hz, $J_{2,3} = 7$ Hz, 1 H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}$), 6.54 (d, $J_{1,2} = 11$ Hz, 1 H, $\text{OCH}=\text{C}$).

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$ (126.16)

ber. C 66.65 H 7.99

gef. C 66.17 H 8.02

13.7. (E)-1-Ethoxy-3-(trimethylsilyloxy)-1-penten-4-in (40)

1.26 g (10.0 mmol) (E)-1-Ethoxy-1-penten-4-in-3-ol wurden unter Stickstoffatmosphäre in 10 ml abs. THF gelöst und auf -30°C gekühlt. Zur gerührten Lösung ließ man nacheinander 1.67 ml (1.21 g, 12.0 mmol) Triethylamin, dann eine Lösung von 1.40 ml (1.20 g, 11.0 mmol) Trimethylsilylchlorid zutropfen. Sofort fiel ein farbloser Niederschlag ($\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \cdot \text{HCl}$) aus. Nach Entfernung des Kühlbads und Auftauen auf Raumtemperatur hatte sich lt. Dünnschichtchromatographie alles Edukt zum Silylether umgesetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur erfolgte Aufarbeitung durch Abfiltrieren des Niederschlags und nach Aufnehmen des Filtrats in 30 ml Essigester durch dreimaliges Ausschütteln mit halbkonzentrierter Kochsalzlösung. Man trocknete über Magnesiumsulfat, filtrierte und erhielt beim vorsichtigen Einengen am Vakuumrotationsverdampfer bei 30°C Badtemperatur ein gelbes Rohprodukt, das nach Destillation im Wasserstrahlvakuum 1.42 g (72 %) farblose Flüssigkeit ergab.

DC (Toluol/Essigester (2:1)): $R_F = 0.69$

UV-aktiv

Sdp. $87 - 88^{\circ}\text{C}/14$ Torr; $29 - 30^{\circ}\text{C}/0.5$ mbar

IR(Film): $\nu = 3295 \text{ cm}^{-1}$ ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$), 2980 u. 2960 u. 2901 (CH_3 , CH_2), 1671, 1655, 1653 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}$), 1253, 1187, 1052 ($\text{Si}-\text{O}$), 947, 880, 844, 754.

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} < 210 \text{ nm}$.

$^1\text{H NMR}$ (CCl_4): δ = 0.19 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.27 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH_3CH_2), 2.35 (d, $J_{3,5}$ = 2 Hz, 1 H, $\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 3.68 (J = 7 Hz, 2 H, CH_3CH_2), 4.67 (dd, $J_{2,3}$ = 7 Hz, $J_{3,5}$ = 2 Hz, CHOSi), 4.79 (dd, $J_{1,2}$ = 12 Hz, $J_{2,3}$ = 7 Hz, 1 H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}$), 6.45 ('d', $J_{1,2}$ = 12 Hz, 1 H, $\text{OCH}=\text{C}$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Si}$ (198.34)

ber. C 60.56 H 9.15

gef. C 60.91 H 9.11

13.8. 1-Ethoxy-1,7,9-dodecatrien-4-in-3,6-diol (27)

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Septum und Stickstoffballon wurden 2.50 g (18.36 mmol) (E,E)-4,6-Nonadien-1-in-3-ol (28) in 20 ml abs. THF vorgelegt und auf -50°C heruntergekühlt. Zur gerührten Lösung gab man anschließend mit einer Spritze 41.30 ml (41.30 mmol) einer einmolaren Lösung von Bis(trimethylsilyl)-lithiumamid in THF (v. Fluka) zu und rührte eine Stunde bei -30°C weiter. Nun ließ man 2.76 g (27.54 mmol) (E)-1-Ethoxypropenal (31) zum wieder auf -50°C gekühlten Reaktionsgemisch zutropfen und taute den Kolbeninhalt innerhalb einer Stunde auf 0°C auf. Das Ende der Umsetzung wurde dünnschichtchromatographisch festgestellt. Nach Verdünnen der rötlichen Lösung mit 150 ml Essigester erfolgte Ausschütteln, einmal mit 50 ml gesättigter Kaliumcarbonatlösung und zweimal mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung. Trocknen der organischen Phase mit Magnesiumsulfat, Filtrieren und Einengen im Vakuum ergaben ein rotbraunes Öl, dessen Reinigung durch Tieftemperatur-

säulenchromatographie bei -30°C über 160 g Florisil (Fluka) mit Toluol/Essigester (5:1) erfolgte. Das Produkt war in 14 der 40 ml-Fractionen rein enthalten und fiel nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum in 54 %iger Ausbeute (2.33 g) als blaßgelbes Öl an.

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.33$

UV-aktiv

IR (Film): $\nu = 3341\text{ cm}^{-1}$ (OH), 2965 u. 2934 u. 2875 (CH_3 , CH_2), 1700, 1653 ($\text{C}=\text{O}$), 1458, 1444, 1396, 1306, 1249, 1188, 1137, 1113, 1088, 1021, 989 ($\text{C}=\text{C}_{\text{trans}}$), 946, 659.

UV (Dioxan): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 233 nm (4.484).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (236.31)

13.9. 1-Ethoxy-1,7,9-dodecatrien-4-in-3,6-dion (46)

0.295 g (1.25 mmol) 1-Ethoxy-1,7,9-dodecatrien-4-in-3,6-diol (27) wurden in 8 ml wasserfreiem Methylenchlorid unter Feuchtigkeitsausschluß (Trockenrohr mit Calciumchlorid) vorgelegt und bei 0°C portionsweise mit 1.09 g (12.5 mmol) aktiviertem Mangan(IV)-oxid versetzt. Lt. Dünnschichtchromatographie war die Umsetzung nach drei Stunden Rühren bei Raumtemperatur vollständig abgelaufen. Nach Filtrieren über eine Nutsche mit Filtrierhilfsstoff und gründlichem Nachspülen mit Essigester wurde das Filtrat im Vakuum eingengt und das als braunes Öl zurückgebliebene Rohprodukt über 4.5 g Kieselgel mit Toluol / Essig-

ester (9:1) chromatographiert. Das Produkt war in 6 der Fraktionen à 5 ml rein enthalten. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknen im Hochvakuum lagen 1.02 g (35 %) gelbes, viskoses Öl vor.

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.60$

UV-aktiv; Anfärbung mit Jod

$^1\text{H NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.10$ (t, $J_{11,12} = 8$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=}$), 1.40 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.01 - 2.50 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=}$), 4.02 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.61 (d, $J_{1,2} = 12.5$ Hz, 1 H, OCH=CH), 5.91 - 6.58 (m, 3 H, CH=CHCH=CHC(O)), 7.31 (dd, $J_{7,8} = 16$ Hz, $J_{8,9} = 9$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH=CHCH}$), 7.71 (d, $J_{1,2} = 12.5$ Hz, 1 H, OCH=).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (232.28)

13.10. 1-Ethoxy-3,6-bis(trimethylsilyloxy)-1,7,9-dodecatrien-4-in (45)

Zu 0.45 g (1.90 mmol) Diol 27 in 6 ml abs. THF wurden unter Feuchtheitsausschluß (Trockenrohr mit Calciumchloridfällung) bei 0°C zunächst 0.64 ml (0.46 g, 4.56 mmol) Triethylamin, dann 0.53 ml (0.45 g, 4.18 mmol) Trimethylsilylchlorid zugetropft; sofort fiel ein farbloser Niederschlag ($\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \cdot \text{HCl}$) aus. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur hatte sich lt. Dünnschichtchromatographie alles Edukt zu einem Produkt umgesetzt. Die Suspension wurde filtriert, das Filtrat mit 40 ml Essigester verdünnt, dreimal mit gesättigter Natrium-

chloridlösung ausgeschüttelt und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach Filtrieren und Eindampfen im Vakuum blieb das Rohprodukt in fast quantitativer Ausbeute (0.61 g, 96 %) als blaßgelbes, ^1H NMR-spektroskopisch reines Öl zurück.

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.75$

UV-aktiv, Anfärbung mit Jod

^1H NMR (CCl_4): $\delta = 0.18$ (s, 18 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 (t, $J_{11,12} = 7$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=}$), 1.29 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.93 - 2.35 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=}$), 3.71 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, CH_2O), 4.72 (m, 3 H, $\text{CHC}\equiv\text{COCH}$, OCH=CH), 5.35 - 6.27 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH=CHCH=CH}$), 6.46 ('d', $J_{1,2} = 12$ Hz, 1 H, OCH=).

$\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}_2$ (332.63)

13.11. 1-Ethoxy-3-(trimethylsilyloxy)-1,7,9-dodecatrien-4-in-3-ol (43)

0.30 g (1.51 mmol) Acetylderivat 28 wurden unter Stickstoffatmosphäre in 2 ml THF vorgelegt und unter Rühren bei -78°C mit 2.27 ml (2.27 mmol) einer einmolaren Lösung von Bis(trimethylsilyl)-lithiumamid in THF (v. Janssen) tropfenweise versetzt. Nach einer halben Stunde entfernte man das Kühlbad, wobei sich das Gemisch beim Auftauen bis 0°C dunkelbraun verfärbte. Nach erneutem Kühlen auf -78°C wurden 0.20 g (1.82 mmol) (E,E)-2,4-Heptadienal in 1,5 ml abs. THF innerhalb einer Minute zugetropft. Man ließ das Reaktionsgemisch

noch 1 1/2 Stunden bei -30°C rühren. Zur Aufarbeitung nahm man die dunkle Lösung in 20 ml Essigester auf und schüttelte zweimal mit je 5 ml gesättigter Kochsalzlösung aus. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat, Filtrieren und Einengen im Vakuum erhielt man ein braunes Öl, dessen Reinigung durch Tieftemperatur-säulenchromatographie bei -30°C über 15 g Florisil mit Hexan/Essigester (10:1) erfolgte. Trotz kleiner Fraktionengröße (5 ml) war aufgrund kleiner R_f -Wert-Unterschiede des Produkts und der Edukte keine vollständige Trennung zu erzielen. Die vereinigten Fraktionen 29 - 34 ergaben nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknen im Hochvakuum 0.17 g ('37 %') gelbes Öl, welches das gewünschte Produkt (43) lt. ^1H NMR zu 90 % enthielt.

DC (Toluol/Essigester (2:1)): $R_f = 0.60$

UV-aktiv, Anfärbung mit Jod

^1H NMR (CCl_4): $\delta = 0.14$ (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.99 (t, $J_{11,12} = 7$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=}$), 1.24 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.89 - 2.32 (m, 2 H, CH_3CH_2), 3.69 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.56 - 4.99 (m, 3 H, $\text{CHC}\equiv\text{CCH}$), OCH=CH), 5.30 - 6.29 (m, 4 H, CH=CHCH=CH), 6.43 (d, $J_{1,2} = 12$ Hz).

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ (308.50)

13.12. 1-Ethoxy-6-(trimethylsilyloxy)-1,7,9-dodecatrien-4-in-3-ol (42)

0.50 g (2.40 mmol) Acetylderivat 39 wurden unter Stickstoffatmosphäre in 2.5 ml abs. THF vorgelegt und unter Rühren bei -78°C mit 3.60 ml (3.60 mmol) einer einmolaren Lösung von Bis(trimethylsilyl)-lithiumamid in THF (v. Janssen) tropfenweise versetzt. Nach einer halben Stunde entfernte man das Kühlbad, wobei sich das Gemisch beim Auftauen bis 0°C dunkelbraun verfärbte. Nach erneutem Kühlen auf -78°C wurden 0.29 g (2.90 mmol) (E)-3-Ethoxypropenal (31) in 1.5 ml abs. THF innerhalb einer Minute zugetropft. Man ließ das Reaktionsgemisch noch 1 1/2 Stunden bei -30°C rühren. Zur Aufarbeitung nahm man die dunkle Lösung in 25 ml Essigester auf und schüttelte zweimal mit insgesamt 15 ml gesättigter Kochsalzlösung aus. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat, Filtrieren und Einengen im Vakuum erhielt man ein braunes Öl, dessen Reinigung durch Säulenchromatographie bei -30°C über 20 g Florisil mit Toluol/Essigester (10:1) als Fließmittel erfolgte. Das Produkt war lt. Dünnschichtchromatographie in 8 der Fraktionen à 10 ml rein enthalten. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknen im Hochvakuum betrug die Ausbeute 0.44 g (59 %) an gelbem Öl.

DC (Toluol/Essigester (2:1)): $R_f = 0.37$

UV-aktiv, Anfärbung mit Jod

$^1\text{H NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.15$ (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.99 (t, $J_{11,12} = 7$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=}$), 1.24 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.85 - 2.26 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=}$), 3.64 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.59 - 5.01 (m,

3 H, $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CCH}}$, $\underline{\text{OCH}}=\underline{\text{CH}}$), 5.29 - 6.37 (m, 4 H, $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CHCH}}=\underline{\text{CH}}$), 6.48 (d, $J_{1,2} = 10 \text{ Hz}$, $\underline{\text{OCH}}=$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$ (308.50)

13.13. 1-Ethoxy-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-1,7,9-dodecatrien-4-in-3-ol (41)

In einem 25 ml-Zweihalskolben mit Septum und Stickstoffballon wurden 1.60 g (7.28 mmol) Acetylderivat 38 in 2.4 ml abs. THF vorgelegt und unter Rühren bei -78°C 1.34 g (8.01 mmol) frisch destilliertes Bis(trimethylsilyl)-lithiumamid in 8.0 ml abs. THF mittels einer Spritze zugetropft. Nach einer halben Stunde entfernte man das Kühlbad und ließ die gerührte Lösung auf 0°C auftauen; deren Farbe veränderte sich dabei von gelb nach karminrot. Der Ansatz wurde wieder auf -70°C gekühlt und mit 0.73 g (7.28 mmol) (E)-3-Ethoxypropenal (31) in 3.6 ml THF versetzt. Anschließend ließ man die Lösung 1 1/2 Stunden bei -30°C rühren und arbeitete auf. Dazu nahm man den Ansatz in 100 ml Essigester auf und schüttelte zweimal mit je 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung aus. Nach Trocknen der organischen Phase über Kaliumcarbonat, Filtrieren und Einengen im Vakuum erhielt man ein rotbraunes Öl, dessen Reinigung durch Tief-temperatursäulenchromatographie bei -30°C über 80 g Florisil erfolgte. Als mobile Phase dienten Pentan/Essigester-Gemische, deren Polarität nach jeweils 200 ml Lösungsmitteldurchfluß gesteigert wurde (20:1, 10:1, 5:1, 2:1, 1:1). Das Produkt war in 11 der

Fraktionen à 50 ml rein enthalten. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknen im Hochvakuum betrug die Ausbeute 1.83 g (78 %) an hellgelbem Öl.

DC (Toluol/Essigester (2:1)): $R_f = 0.36$

UV-aktiv, Anfärbung mit Jod.

IR (Film): $\nu = 3405 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2963 u. 2940 u. 2875 (CH_3 , CH_2), 1668, 1653 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}$), 1442, 1393, 1306, 1201 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}$), 1185, 1154, 1115 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1076, 1038 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}$), 988 ($\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 906, 732.

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 239 \text{ nm} (4.457)$, 269 (2.984).

^1H NMR (CCl_4): $\delta = 0.99$ (t, $J_{11,12} = 7 \text{ Hz}$, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=}$), 1.25 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.41 - 1.91 (m, 6 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3$), 1.91 - 2.31 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=}$), 3.26 - 4.05 (m, 2 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3$), 3.71 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.55 (m, 4 H, OCHO v. THP, $\text{OCH}=\text{CH}$, $\text{CHC}\equiv\text{CCH}$), 5.10 - 6.43 (m, 4 H, $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}$), 6.54 (d, $J_{1,2} = 11 \text{ Hz}$, 1 H, OCH=).

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (320.43)

13.14. 1-Ethoxy-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-3-(trimethylsilyl-
oxy)-1,7,9-dodecatrien-4-in (44)

Zu 0.62 g (1.95 mmol) Alkohol 41 in 5 ml abs. THF wurden unter Feuchtigkeitsausschluß (Trockenrohr mit Calciumchloridfällung) bei 0°C zunächst 0.28 ml (0.24 g, 2.34 mmol) Triethylamin, dann 0.27 ml (0.23 g, 2.15 mmol) Trimethylchlorsilan zugetropft; sofort fiel ein farbloser Niederschlag ($\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \cdot \text{HCl}$) aus. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur hatte sich lt. Dünnschichtchromatographie der Alkohol 41 vollständig zum Silylether umgesetzt. Die Suspension wurde filtriert, das Filtrat mit 40 ml Essigester verdünnt und dreimal mit insgesamt 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat, Filtrieren und Eindampfen im Vakuum blieben 0.70 g (92 %) blaßgelbes Öl als ^1H NMR-spektroskopisch reines Rohprodukt zurück.

DC (Toluol/Essigester (2:1)) : $R_f = 0.68$

UV-aktiv, Anfärbung mit Jod.

^1H NMR (CCl_4): $\delta = 0.23$ (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.10 (t, $J_{11,12} = 7$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=}$), 1.34 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.47 - 1.97 (m, 6 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3$), 1.97 - 2.36 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=}$), 3.32 - 4.11 (m, 2 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3$), 3.77 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.64 - 5.04 (m, 4 H, OCHO v. THP, CHC=OCH , OCH=CH), 5.31 - 6.32 (m, 4 H, CH=CHCH=CH), 6.50 (d', $J_{1,2} = 12$ Hz, 1 H, OCH=).

$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{Si}$ (389.59)

13.15. (all-E)-1-Ethoxy-1,3,5,7,9-dodecapentaen (III)

13.15.1. Darstellung aus 1-Ethoxy-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-
1,7,9-dodecatrien-4-in-3-ol (41)

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Septum und Stickstoffballon wurden 0.18 g (4.74 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 4.7 ml THF vorgelegt und unter Rühren bei -78°C mittels einer Spritze tropfenweise mit 0.38 g (1.18 mmol) Alkohol 41 in 2.4 ml abs. THF versetzt. Nach 10 Minuten entfernte man das Kühlbad und ließ den Ansatz drei Stunden bei Raumtemperatur weiterrühren. Die zunächst graue Suspension färbte sich beim Auftauen langsam grünlich und es entstand schließlich eine giftgrüne Lösung. Nach dünnschichtchromatographischer Bestätigung des vollständigen Reaktionsablaufs wurde das Gemisch wieder auf -78°C gekühlt, mit 10 ml Ether verdünnt und durch tropfenweise Zugabe von 20 ml Ether/Essigester (1:1) und 20 ml Essigester hydrolysiert. Dabei entstand eine gelbe Suspension. Nach Auftauen auf 0°C führte die Zugabe von 20 ml gesättigter Natriumcarbonatlösung zur Koagulation fester Lithium- und Aluminiumsalze, die über eine Stickstoffnutsche abgetrennt und mit kleinen Portionen von insgesamt 30 ml Essigester eluiert wurden. Das Filtrat wurde zweimal mit je 20 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über festem Kaliumcarbonat getrocknet und filtriert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum und dreistündigem Trocknen im Hochvakuum blieben 0.37 g gelbes, feinkristallines Rohprodukt zurück. Aus dem lt. ^1H NMR-Spektrum leicht verunreinigten cis/trans-Isomerengemisch konnten nach Lösen in 3.7 ml Essigester bei 50°C

durch Ausfrieren bei -30°C 50 mg (21 %) blaßgelbe Kristallblättchen (III) isoliert werden.

DC (Toluol/Essigester (2:1)): $R_f = 0.73$

UV-aktiv, Anfärbung mit Jod

Schmp. $147 - 150^{\circ}\text{C}$ (Essigester)

IR (KBr): $\nu = 3012 \text{ cm}^{-1}$ (C=C-H), 2965 u. 2934 u. 2872 (CH_3 , CH_2), 1653 (C=C-O), 1641, 1617, 1396, 1362 (C=C-O-C), 1181, 1148 (C-O), 1102, 1003 ($\text{C}=\text{C}_{\text{trans}}$), 954, 803.

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 325 \text{ nm. (4.629), 340 (4.784), 358 (4.732)}$.

200 MHz - ^1H NMR (CCl_4): $\delta = 0.98$ (t, $J_{11,12} = 8 \text{ Hz}$, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=}$), 1.23 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.02 - 2.20 (m, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=}$), 3.70 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5.37 - 5.51 (m, 1 H, OCH=CH), 5.51 - 5.66 (m, 1 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=}$), 5.75 - 6.19 (m, 7 H, $\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}(\text{CH})_7$), 6.41 (d, $J_{1,2} = 12.5 \text{ Hz}$, 1 H, OCH=).

MS (20 eV): m/z (%) = 204 (100, M^+).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$ (204.31)

13.15.2. Darstellung aus 1-Ethoxy-3-(trimethylsilyloxy)-1,7,9-
dodecatrien-4-in-6-ol (43) bzw. aus
1-Ethoxy-6-(trimethylsilyloxy)-1,7,9-dodecatrien-
4-in-3-ol (42)

Die Reduktion der Alkohole 43 bzw. 42 zum Pentaen III verlief unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie für +1 beschrieben und führte auch zu gleichen Ausbeuten an III. Spektroskopische Daten: s. 13.15.1..

13.15.3. Darstellung aus (E)-1-Ethoxy-3-(trimethylsilyloxy)-1-
penten-4-in (40) und (E,E)-Heptadienal (29) ohne Isolierung
des Zwischenprodukts

Entsprechend dem Vorgehen in 2.15.1 wurden 0.601 g (3.03 mmol) Acetylenderivat 40 mit 3.63 ml (3.63 mmol) einer einmolaren Lösung von Bis(trimethylsilyl)-lithiumamid in THF deprotoniert und mit 0.333 g (3.03 mmol) (E,E)-2,4-Heptadienal (29) umgesetzt. Anstelle der Aufarbeitung wie in 13.11. beschrieben erfolgte die Zugabe von 0.21 ml (0.17 g, 3.63 mmol) abs. Ethanol. Nach 10 Minuten Rühren bei Raumtemperatur spritzte man die dunkle Lösung zu einer bei -78°C gerührten Suspension von 0.46 g (12.10 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml abs. THF. Die weitere Durchführung der Reaktion erfolgte wie in 13.15.1. aufgeführt und ergab 0.66 g (100 %) Rohprodukt. Aus 6.0 ml Essigester kristallisierten bei -30°C 0.111 g (18 %) III. Spektroskopische Daten: s. 13.15.1.

13.16. Dodecylethylether (47)

13.16.1. Darstellung durch katalytische Hydrierung von
(all-E)-1-Ethoxy-1,3,5,7,9-dodecapentaen (III)

Wie in 2.15.1. beschrieben wurden 0.160 g (0.499 mmol) Alkohol 41 mit 0.08 g (2.00 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 3.0 ml abs. THF reduziert und aufgearbeitet. Man erhielt 0.151 g hellgeiges, kristallines Rohprodukt, das man in 2.5 ml THF aufnahm. Die Lösung spritzte man durch ein Septum zu 0.100 g Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd), das in einer Mikrohydrierapparatur in 2.5 ml THF bei 0°C vorgelegt worden war. Die Wasserstoffaufnahme betrug zu Beginn etwa 3.0 ml in einer Minute und hatte nach einer halben Stunde mit 54.8 ml fast den theoretischen Wert von 56.0 ml H₂-Gas erreicht. Über Nacht wurde das Reaktionsgemenge mit aufgesetztem Wasserstoffballon weitergerührt. Es folgte die Abtrennung des Katalysators über eine Glasfilternutsche (G 4) mit Filtrierhilfsstoff (Celite^R). Der Rückstand wurde mit 50 ml Essigester gewaschen. Nach Eindampfen des Filtrats und eintägigem Trocknen im Hochvakuum blieben 0.092 g (86 %) gelbstichige, viskose Flüssigkeit zurück.

DC (Toluol/Essigester (9:1)): R_f = 0.62

Anfärbung mit KMnO₄ (1%ige Lösung in 2 n H₂SO₄)

IR (Film): ν = 2926 cm⁻¹ u. 2854 u. 2799 (CH₃, CH₂), 1486 (C-H), 1377 (-CH₃), 1355, 1123 (C-O), 721 (-CH₂-).

^1H NMR (CCl_4): δ = 0.88 (t, J = 6 Hz, 3 H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}$), 1.12 (t, J = 7 Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.22 - 1.75 (m, 20 H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$), 3.20 - 3.29 (t, J = 7 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.33 (q, J = 7 Hz, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

13.16.2. Darstellung durch Williamsonsche Ethersynthese

In einem 250 ml-Rundkolben mit Rückflußkühler und Trockenrohr (Calciumchloridfüllung) wurden 1.86 g (81.2 mmol) Natrium in 40 ml Ethanol gelöst und anschließend 21,79 g (73.6 mmol) Dodecyljodid zugegeben. Man ließ das Gemenge 12 Stunden lang unter Rückfluß kochen; dabei fiel ein feinkristalliner Niederschlag (NaJ) aus. Der Ansatz wurde mit verdünnter Salzsäure (2 n) neutralisiert, im Vakuum eingedampft und nach Aufnehmen in 250 ml Essigester zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat, Filtrieren und Abziehen des Lösungsmittels am Vakuumrotationsverdampfer wurde der Rückstand bei 14 Torr über eine Vigreuxkolonne destilliert. Um das Produkt möglichst rein zu erhalten, wurde der Vorlauf, der lt. ^1H NMR-Spektrum noch olefinische Nebenprodukte enthielt, sehr großzügig bemessen.

Vorlauf: 6.61 g Dodecylether und olefinische Nebenprodukte

Sdp. 89 - 138°C/14 Torr

Hauptlauf: 5.53 g (35 %) Dodecylethylether

Sdp. 138°C/14 Torr (Lit.⁵¹ 125 - 130°C/6 - 7 Torr)

DC, IR, ^1H NMR: wie in 13.16.1: angegeben.

$\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}$: (214.39)

ber. C 78.43 H 14.10

gef. C 78.04 H 13.98

14. Glycerinderivate für die Synthese von racemischen

Fecapentaenen

14.1. ($\pm$)-2,2-Dimethyl-4-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-p-toluol- sulfonat (48)

In einem 250 ml-Rundkolben wurden 50.0g (378 mmol) ($\pm$)-2,3-O-Iso-propylidenglycerin in 36.7g(454 mmol) Pyridin unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C vorgelegt, gerührt und innerhalb von 15 Minuten mittels eines Tropftrichters mit Druckausgleich mit 79.3 g (416 mmol) Tosylchlorid in 50 ml Ether versetzt. Nach wenigen Minuten fiel ein farbloser Feststoff aus (Pyridin HCl). Man ließ das Gemenge insgesamt 20 Stunden bei 0°C rühren, nahm den Ansatz in 200 ml Ether auf und schüttelte zweimal mit 50 ml verdünnter Salzsäure (2 n) und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung aus. Die Etherphase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, ein beiges Öl, kristallisierte nach Lösen in 250 ml siedendem Isopropanol in der Kälte als farbloser Festkörper aus. Die Ausbeute betrug nach Trocknen im Hochvakuum 76.3 g (70 %).

DC (Toluol/Essigester (2:1): $R_f = 0.36$

UV-aktiv

Schmp. $47 - 48^{\circ}\text{C}$ (Isopropanol) (Lit.⁹² 47°C (Petrolether))

IR (KBr): $\nu = 2988\text{ cm}^{-1}$ (CH_3 , CH_2), 1653, 1600 ($\text{C}=\text{C}$), 1370 (SO_2-O), 1213, 1190, 1178 (SO_2-O), 1097, 1056, 980, 829 ($\text{C}-\text{H}_{\text{arom.}}$), 665, 555.

UV (Dioxan): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 225 nm (4.108), 256 (2.716), 261 (2.806), 266 (2.803), 272 (2.748).

$^1\text{H NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.22$ (s, 3 H, $(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.25 (s, 3 H, $(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)$), 2.36 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 3.50 - 4.31 (m, 5 H, CH_2CHCH_2), 7.21 u. 7.64 (AA'BB', 'J' = 8 Hz, 4 H, Aryl-H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$ (286.34)

ber. C 54.53 H 6.34 S 11.20

gef. C 54.66 H 6.31 S 11.13

14.2. ($\pm$)-3-(p-Toluolsulfonyloxy)-1,2-propandiol (10)

In einem 500 ml-Rundkolben mit Rückflußkühler wurden 56.5 g (179 mmol) Isopropylidenverbindung 48 in 40 ml Aceton vorgelegt und nach Zugabe von 120 ml 1.0 n Salzsäure zwei Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Dabei entstand aus dem zunächst zweiphasigen

System eine klare, farblose Lösung, in der dünnschichtchromatographisch kein Edukt (48) mehr nachweisbar war. Nach Eindampfen der Lösung am Vakuumrotationsverdampfer blieb ein beiges Öl zurück, das dann in 150 ml Methylenchlorid aufgenommen und über Magnesiumsulfat getrocknet wurde. Nach Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum erhielt man zunächst wieder ein Öl, das nach längerem Trocknen im Hochvakuum wachsartig auskristallisierte und 48.5 g (100 %) fast farbloses Produkt ergab. Es konnte ungereinigt für die weiteren Umsetzungen verwendet werden.

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.11$

UV-aktiv, Anfärbung mit KMnO_4 (1 %ige Lösung in 2 n H_2SO_4)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.37$ (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 3.47 - 4.16 (m, 5 H, CH_2CHCH_2), 7.26 u. 7.71 (AA'BB', 'J' = 8.5 Hz, 4 H, Aryl-H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$ (246.28)

14.3. ($\pm$)-2,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1-propanol-p-toluolsulfonat (51)

In einem 100 ml-Rundkolben mit Tropftrichter und Trockenrohr (Calciumchloridfüllung) wurden 14.11 g (57.29 mmol) ($\pm$)-3-(p-Toluolsulfonyloxy)-1,2-propandiol (10) und 19.16 ml (13.91 g, 137.50 mmol)

Triethylamin in 57 ml abs. THF vorgelegt und unter magnetischem Rühren bei 0°C tropfenweise mit 16.00 ml (13.69 g, 126.04 mmol) Trimethylchlorsilan versetzt. Anschließend entfernte man das Kühlbad und ließ die durch Bildung eines farblosen Niederschlags ($\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \cdot \text{HCl}$) entstandene Suspension 1 1/2 Stunden bei Raumtemperatur weiterrühren; dann war lt. Dünnschichtchromatographie die Umsetzung vollständig abgelaufen. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz in 200 ml Toluol aufgenommen, dreimal mit je 50 ml gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat ergab nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum einen beigen, öligen Rückstand, der nach Destillation im Hochvakuum 16.56 g (74 %) farblose Flüssigkeit ergab.

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.68$

UV-aktiv

$^1\text{H NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.16$ (s, 18 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 2.53 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 3.36 - 4.15 (m, 5 H, CH_2CH_2), 7.33 u. 7.76 (AA'BB', 'J' = 8 Hz, 4 H, Aryl-H)

$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Si}_2$ (390.65)

ber. C 49.19 H 7.74

gef. C 50.09 H 7.84

14.4. ($\pm$)-2,3-Bis(acetoxy)-1-propanol-p-toluolsulfonat (52)

5.24 g (21.3 mmol) ($\pm$)-3-(p-Toluolsulfonyloxy)-1,2-propandiol (10) und 4.13 ml (4.04 g, 51.1 mmol) Triethylamin wurden in einem 50 ml-Rundkolben mit Tropftrichter und Stickstoffballon vorgelegt und bei 0°C unter magnetischem Rühren tropfenweise mit 3.33 ml (3.67 g, 46.8 mmol) Acetylchlorid in 21 ml abs. THF versetzt. Durch den ausfallenden farblosen Niederschlag ($\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \cdot \text{HCl}$) entstand eine Suspension, die einige Stunden bei 0°C weitergerührt und im Kühlschrank bei 2°C zwei Tage aufbewahrt wurde. Nach dünnschichtchromatographisch festgestellter vollständiger Umsetzung wurde die Suspension in 100 ml Essigester aufgenommen, einmal mit 30 ml kochsalzgesättigter, verdünnter Salzsäure (2 n) und zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat, Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum blieb das ölige Rohprodukt zurück, das über 200 g Kieselgel mit Toluol/Essigester (9:1) chromatographiert wurde. Das Produkt war in den 200 ml-Fractionen Nr. 5 - 9 enthalten, die nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknen im Hochvakuum 5.61 g (80 %) farbloses Öl ergaben.

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_F = 0.43$

UV-aktiv

IR (Film): $\nu = 2960 \text{ cm}^{-1}$ (CH_3 , CH_2), 1748 (C=O), 1599 (C=C), 1370 ($\text{SO}_2\text{-O}$), 1223, 1191, 1178 ($\text{SO}_2\text{-O}$), 1096, 1050, 1019, 998, 957, 817, ($\text{C-H}_{\text{arom.}}$), 669.

$^1\text{H NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.92$ (s, 3 H, CH_3CO_2), 1.99 (s, 3 H, CH_3CO_2),
 2.41 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), $3.83 - 4.36$ (m, 4 H, CH_2CHCH_2), $4.87 -$
 5.05 (m, 1 H, CH_2CHCH_2), 7.25 u. 7.65 ('d', 'J' = 8 Hz, Aryl-H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{S}$ (330.36)

ber. C 50.90 H 5.49

gef. C 50.59 H 5.49

14.5. ($\pm$)-2,3-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-
1-propanol-p-toluolsulfonat (53)

In einem 100 ml-Rundkolben mit aufgesetztem Stickstoffballon wurden 12.31 g (50 mmol) ($\pm$)-3-(p-Toluolsulfonyloxy)-1,2-propandiol (10), 20.42 g (300 mmol) Imidazol und 16.58 g (110 mmol) tert.-Butyl-dimethylsilylchlorid vorgelegt, bei 0°C mit 40 ml abs. DMF versetzt und magnetisch gerührt. Nach einer Stunde wurde das Kühlbad entfernt und die entstandene viskose Lösung noch 15 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach dünnschichtchromatographisch festgestellter vollständiger Umsetzung erfolgte die Aufarbeitung des Ansatzes durch Aufnehmen der Lösung in 500 ml Essigester und Ausschütteln mit zweimal 125 ml gesättigter Kochsalzlösung und Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum blieb ein schmutziggelbes Öl zurück; seine Reinigung gelang durch Säulenchromatographie über 260 g Kieselgel mit 2 l Petrolether (niedrigsiedend), dessen Essigestergehalt kontinu-

ierlich von 1 % auf 10 % gesteigert wurde. Das Eluat wurde in 200 ml-Fractionen gesammelt, von denen Nr. 10 mit 19 das Produkt (53) enthielten. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknen im Hochvakuum erhielt man 20.98 g (88 %) farblo-loses, viskoses Öl.

DC (Toluol): $R_f = 0.42$

UV-aktiv

IR (Film): $\nu = 2956 \text{ cm}^{-1}$ u. 2930 u. 2885 (CH_3 , CH_2), 1474, 1363, ($\text{SO}_2\text{-O}$), 1258, 1190, 1179 ($\text{SO}_2\text{-O}$), 1145, 1098 (SiO-C), 813 ($\text{C-H}_{\text{arom.}}$), 778, 667.

UV (Dioxan): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 224 nm (4.051), 257 (2.720), 262 (2.802), 267 (2.787), 272 (2.745).

$^1\text{H NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.13$ (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.16 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.96 (s, 18 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.51 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 3.49 - 4.26 (m, 5 H, CH_2CHCH_2), 7.33 u. 7.76 (AA'BB', 'J' = 8 Hz, 4 H, Aryl-H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}_2$ (474.80)

ber. C 55.65 H 8.92 S 6.75

gef. C 55.94 H 8.85 S 6.76

14.6. (+)-2,3-Bis(2,2-dimethylpropionyloxy)-1-propanol-
p-toluolsulfonat (54)

In einem 25 ml-Zweihalskolben mit Septum und Stickstoffballon wurden 2.46 g (10.0 mmol) (+)-3-(p-Toluolsulfonyloxy)-1,2-propandiol (10) in 4 ml abs. Pyridin bei 0°C vorgelegt und unter Rühren mittels einer Spritze mit 2.71 ml (2.65 g, 22.0 mmol) Pivaloylchlorid in 6 ml abs. Ether tropfenweise versetzt. Die durch Niederschlagsbildung (Pyridiniumhydrogenchlorid) entstandene Suspension wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach lt. Dünnschichtchromatographie beendeter Umsetzung zur Aufarbeitung in 50 ml Essigester aufgenommen. Man schüttelte die Essigesterphase einmal mit 30 ml kochsalzgesättigter, verdünnter Salzsäure (2 n) aus, wusch zweimal mit je 25 ml konzentrierter Kochsalzlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und trennte das Trockenmittel über eine Nutsche ab. Das Filtrat ergab nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum ein farbloses Öl, das über 80 g Kieselgel mit 750 ml Petrolether/Essigester (10:1) chromatographiert wurde. Das Eluat wurde in 40 ml-Fractionen aufgefangen, von denen zehn das Produkt enthielten. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknen im Hochvakuum blieben 2.67 g (64 %) farbloses Öl übrig, das im Kühlschrank bei -2°C auskristallisierte. Beim Umkristallisieren von 0.45 g der Substanz aus 2.0 ml Hexan fielen 0.35 g analysenreines Produkt an.

DC (Toluol/Essigester (4:1)): $R_f = 0.57$

UV-aktiv

IR (KBr): $\nu = 2974 \text{ cm}^{-1}$ u. 2940 u. 2918 u. 2879 (CH_3 , CH_2),
1736 (C=O), 1481, 1366 ($\text{SO}_2\text{-O}$), 1282, 1192, 1279 ($\text{SO}_2\text{-O}$), 1148,
1097, 969, 833, 819 ($\text{C-H}_{\text{arom.}}$), 667, 554.

UV (Dioxan): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 225 nm (4.074), 256 (2.679), 262 (2.776),
267 (2.767), 273 (2.712).

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 1.17$ (s, 18 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.41 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$),
3.90 - 4.41 (m, 4 H, CH_2CHCH_2), 4.97 - 5.31 (m, 1 H, CH_2CHCH_2),
7.27 u. 7.71 (AA'BB', 'J' = 8 Hz, 4 H, Aryl-H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{S}$ (414.51)
x

ber. C 57.95 H 7.29 S 7.73

gef. C 58.04 H 7.21 S 7.71

14.7. ($\pm$)-2,3-Bis(2,2-dimethylpropionyloxy)-1-propanol-

p-toluolsulfonat (54) und

($\pm$)-3-Chlor-1,2-propandiol-bis(2,2-dimethylpropionat) (55)

In einem 500 ml-Zweihalskolben mit Tropftrichter, Rückflußkühler
und Trockenrohr (Calciumchloridfällung) wurden 24.63 g (100 mmol)
(+)-(p-Toluolsulfonyloxy)-1,2-propandiol (10) in 20.22 ml (19.78 g,
250 mmol) abs. Pyridin und 100 ml abs. THF bei -2°C vorgelegt und
innerhalb von 30 Minuten tropfenweise mit 29.56 ml (28.94 g,
240 mmol) Pivaloylchlorid versetzt. Zwanzig Minuten später entfernte
man das Kühlbad und ließ die durch Bildung eines farblosen Nieder-

schlags entstandene Suspension (Pyridiniumhydrogenchlorid) 120 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Da durch Dünnschichtchromatographie neben diacyliertem noch monoacyliertes Produkt nachweisbar war, kochte man die Suspension 4 Stunden lang unter Rückfluß. Aufgrund der dann immer noch unvollständigen Umsetzung wurden noch je 0.3 Äquivalente Pivaloylchlorid (3.69 ml, 3.61 g) und Pyridin (2.43 ml, 2.37 g) zugegeben, worauf man die Suspension weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur rühren ließ. Dann enthielt das Reaktionsgemenge lt. Dünnschichtchromatographie kein Monoacylierungsprodukt mehr, jedoch war ein neues Produkt (55) entstanden. Zur Aufarbeitung nahm man die Suspension in 400 ml Essigester auf und schüttelte mit je 300 ml verdünnter Salzsäure (1 n), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung aus. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat, Filtrieren, Eindampfen und Trocknen im Vakuum blieben 36.10 g Öl zurück. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie über 1015 g Kieselgel mit 10 l reinem Toluol und 14 l Toluol/Essigester (9:1) in die Hauptprodukte aufgetrennt. Das Eluat portionierte man in 1000 ml-Fractionen, von denen jeweils Nr. 6 - 14 und Nr. 18 - 24 vereinigt und im Vakuum eingedampft wurden. Das unpolarere Produkt, ein gelbliches Öl, erwies sich bei der Beilsteinprobe und bei spektroskopischen Untersuchungen als die Chlorverbindung 55, von der 10.81 g (39 %) isoliert wurden. Als unpolareres Produkt fiel das Tosylat 54 nach längerem Trocknen im Hochvakuum in einer Menge von 21.83 g (53 %) als kristalliner Feststoff an.

(±)-2,3-Bis(2,2-dimethylpropionyloxy)-1-propanol-p-toluol-sulfonat (54):

analytische Daten: siehe 14.6..

(±)-3-Chlor-1,2-propandiol-bis(2,2-dimethylpropionat) (55):

DC (Toluol): $R_f = 0.14$

Anfärbung mit Jod

IR (Film): $\nu = 2976 \text{ cm}^{-1}$ u. 2937 u. 2910 u. 2878 (CH_3 , CH_2),
1737 (C=O), 1481, 1462, 1398, 1368, 1281, 1230, 1165, 1142,
1067, 1038, 940, 769 (C-Cl).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.22$ (s, 18 H, CH_3), 3.63 (d, $J = 5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2Cl), 4.02 - 4.56 (m, 2 H, CH_2O), 5.02 - 5.33 (m, 1 H, CHO).

MS (20 eV): m/z (%) = 229 (2, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Cl}$), 187 (2, $((\text{CH}_3)_3\text{CCO})_2\text{OH}^+$),
179 u. 177 (2 u. 6, $\text{M}^+ - (\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2$), 178 u. 176 (3 u. 6, $\text{M}^+ -$
 $(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2\text{H}$), 163 u. 161 (1 u. 2, $(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2\text{C=CHCl}^+$), 143 (23,
 $((\text{CH}_3)_3\text{C})_2\text{C=OH}^+$), 103 (18, $(\text{CH}_3)_3\text{CC(OH)}_2$), 85 (93, $(\text{CH})_3\text{CC=O}^+$),
69 (4, $\text{H}_2\text{C=C(CH}_3\text{)C=O}^+$), 57 (100, $(\text{CH}_3)_3\text{C}^+$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{ClO}_4$ (278.78)

15. Umsetzungen geschützter, racemischer Glycerintoluolsulfonate mit
Malondialdehydsalzen

15.1. Malondialdehyd-Kaliumsalz (32)

In einem 100 ml-Rundkolben mit aufgesetztem Stickstoffballon wurden 22.0 g (0.10 mol) 1,1,3,3-Tetraethoxypropan, 20 ml Wasser und 5.0 ml verdünnte Salzsäure (2 n) unter kräftigem Rühren auf 50°C aufgeheizt. Nachdem aus dem zunächst zweiphasigen System eine klare, gelbe Lösung entstanden war, kühlte man das Gemisch ab und ließ es noch 20 Minuten bei Raumtemperatur, dann im Eisbad weiterrühren. Bei 0°C ließ man dann 20.0 ml (0.10 mol) ebenfalls eisgekühlte Kalilauge (5 n, 5.61g/20ml H₂O) zutropfen, wobei eine orange bis rote Lösung entstand. Diese wurde am Vakuumrotationsverdampfer bei 50°C Badtemperatur eingedampft, der rote, feste Rückstand 1/2 Tag im Hochvakuum getrocknet. Dann wurde der immer noch klebrige Feststoff in 50 ml wasserfreiem Aceton/Ethanol-Gemisch (10:1) fein suspendiert. Man erhielt nach Abnutschen und Trocknen im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz 8.1 g (74 %) pulvriges, rötlich gefärbtes Salz (32).

¹H NMR ([D₆]DMSO): δ = 4.59 (t, J = 10 Hz, 1 H, =CH-),
8.55 (d, J = 10 Hz, 2 H, CHO).

C₃H₃O₂K (110.15)

15.2. Malondialdehyd-Tetrabutylammoniumsalz (50)

In einem 250 ml-Rundkolben mit aufgesetztem Stickstoffballon wurden 22.0 g (0.100 mmol) 1,1,3,3-Tetraethoxypropan, 20 ml Wasser und 8.0 ml verdünnte Salzsäure (1.0 n) unter kräftigem Rühren auf 50°C aufgeheizt. Nachdem aus dem zunächst zweiphasigen System eine klare, gelbe Lösung entstanden war, kühlte man das Gemisch ab und ließ es noch 20 Minuten bei Raumtemperatur, dann im Eisbad weiter-rühren. Bei 0°C tropfte man dann 110.0 ml (0.088 mmol) Tetrabutylammoniumhydroxidlösung (0.8 m Lösung in Methanol) zu und ließ den Ansatz nach Entfernen des Kühlbads 20 Minuten bei Raumtemperatur weiterrühren. Nach Eindampfen der dunklen Lösung im Wasserstrahlvakuum bei 50°C Badtemperatur blieb ein schwarzroter, klebriger Feststoff zurück, der nach 5 Stunden Trocknen im Hochvakuum fein zerkleinert und in einer Fritte mit kleinen Portionen von insgesamt 100 ml abs. Ether gewaschen wurde. Das nun deutlich hellere Salz wurde nach kurzem Trocknen im Vakuum aus 85 ml abs. Ethylenglykoldimethylether umkristallisiert. Nach Trocknen im Hochvakuum bei Raumtemperatur lagen 20.7 g orange Nadeln (66 %) vor, die nach abermaligem Umkristallisieren als fast farbloses, analysenreines Produkt anfielen.

Schmp. 129 - 130°C (Ethylenglykoldimethylether)

IR (KBr): $\nu = 3436 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2961 u. 2934 u. 2875 (CH_3 , CH_2), 2706, 1581 ($\text{C}=\text{C}=\text{O}$), 1375 (OH), 1273, 1253, 1153, 800, 591.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 267 (4.436)

^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 0.91 (t, J = 7 Hz, 12 H, CH_3), 1.11 - 1.88 (m, 16 H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$), 2.91 - 3.34 (m, 8 H, CH_2N), 4.59 (t, J = 9.5 Hz, 1 H, $=\text{CH}-$), 8.57 (d, J = 9.5 Hz, 2 H, CHO).

$\text{C}_{19}\text{H}_{39}\text{NO}_2$ (313.53)

ber. C 72.79 H 12.54 N 4.47

gef. C 72.86 H 12.69 N 4.23

15.3. (+)-2,2-Dimethyl-4-[[(3-Oxo-1-propenyl)oxy]methyl]-
1,3-dioxolan (49)

0.70 g (2.44 mmol) Toluolsulfonsäureester 48 und 0.42 g (3.83 mmol) Kaliumsalz 32 wurden in 5.0 ml abs. DMF unter Stickstoff 15 Stunden bei Raumtemperatur und 8 Stunden bei 70°C . magnetisch gerührt. Während dieser Zeit angefertigte Dünnschichtchromatogramme zeigten eine langsame, letztlich unvollständige Umsetzung an. Aufarbeitung erfolgte durch Aufnehmen der Suspension in 15 ml Essigester und dreimaliges Ausschütteln der organischen Phase mit je 20 ml konzentrierter Kochsalzlösung. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man 0.3 g beiges, öliges Rohprodukt, dessen Dünnschichtchromatogramm neben dem Edukt- nur einen Produktfleck aufwies. Nach Säulenchromatographie über 10 g Kieselgel mit Toluol/Essigester (4:1) war das Produkt in den 10 ml-Fractionen 9 mit

16 rein enthalten. Die vereinigten Produktfraktionen ergaben nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknen im Hochvakuum 30 mg (7 %) fast farbloses Öl, das lt. ^1H NMR-Spektrum das reine Produkt (49) darstellte.

DC (Toluol/Essigester (2:1)): $R_f = 0.11$

UV-aktiv, Anfärbung mit Jod

^1H NMR (CCl_4): $\delta = 1.29$ (s, 3 H, CH_3OCH_3), 1.36 (s, 3 H, CH_3CCH_3), $3.61 - 4.41$ (m, 5 H, CH_2CHCH_2), 5.50 (dd, $J_{2,3} = 8$ Hz, $J_{1,2} = 13$ Hz, 1 H, OHCCH=), 7.24 (d, $J_{1,2} = 13$ Hz, 1 H, OHCCH=CH), 9.23 (d, $J_{2,3} = 8$ Hz, 1 H, OHC).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$ (186.21)

15.4. (+)-3-[[(E) -3-Oxo-1-propenyl]oxy]-1,2-propandiol-bis(acetat) (56)

3.83 g (11.6 mmol) Toluolsulfonsäureester 52 und 5.45 g (17.4 mmol) Malondialdehyd-Tetrabutylammoniumsalz (50) wurden in 12 ml abs. DMF 14 1/2 Stunden unter Stickstoff im 40°C warmen Ölbad gerührt. Die anfänglich helle Lösung färbte sich dabei rotbraun. Zur Aufarbeitung nahm man das Reaktionsgemisch in 100 ml Essigester auf, schüttelte dreimal mit halbkonzentrierter Kochsalzlösung aus und trocknete die organische Phase über Magnesiumsulfat. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels wurde das Filtrat im Vakuum eingedampft, der weinrote, ölige Rückstand über 175 g Kieselgel chro-

matographiert. Als Laufmittel diente ein Gemisch von Toluol/Essigester (2:1): Das Eluat wurde in 100 ml-Fractionen aufgefangan, von denen die produkthaltigen vereinigt und im Vakuum eingedampft wurden. Nach Trocknen im Hochvakuum fielen 1.43 g (54 %) gelbliches Öl an.

DC (Toluol/Essigester (2:1)): $R_f = 0.18$

UV-aktiv, Anfärbung mit Jod

$^1\text{H NMR}$ (CCl_4): $\delta = 2.03$ (s, 6 H, CH_3), 3.92 – 4.40 (m, 4 H, CH_2CHCH_2), 5.02 – 5.31 (m, 1 H, CH_2CHCH_2), 5.50 (dd, $J_{1,2} = 8$ Hz, $J_{2,3} = 12$ Hz, 1 H, $=\text{CHCH=O}$), 7.26 (d, $J_{2,3} = 12$ Hz, 1 H, CH=O), 9.19 (d, $J_{1,2} = 8$ Hz, 1 H, CH=O).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (230.22)

15.5. ($\pm$)-(E)-3-[[2,3-Bis[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propoxy]-2-propenal (5)

In einem 50 ml-Rundkolben wurden 10.16 g (21.40 mmol) Toluolsulfonsäureester 53 und 10.05 g (32.05 mmol) Malondialdehyd-Tetra-butylammoniumsalz (50) in 20 ml abs. DMF unter Stickstoffatmosphäre bei 50°C gerührt, bis nach 18 Stunden dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr feststellbar war. Zur Aufarbeitung nahm man die Lösung, die sich während der Reaktion von gelb nach tiefrot verfärbt hatte, in 200 ml Toluol auf, schüttelte

dreimal mit halbkonzentrierter Natriumchloridlösung aus, trocknete über Magnesiumsulfat und filtrierte das Trockenmittel ab. Nach Eindampfen des Filtrats im Vakuum wurde der dunkelrote, ölige Rückstand über 240 g Kieselgel mit zunächst 400 ml reinem Petrolether (niedrigsiedend), dann mit 1000 ml Petrolether/Essigester (9:1) und 1000 ml Petrolether/Essigester (4:1) chromatographiert. Das Eluat wurde in 200 ml-Fractionen aufgefangen, von denen Nr. 8 mit 12 das Produkt enthielten; diese ergaben nach Abziehen des Lösungsmittels i. V. und Trocknen im Hochvakuum 6.49 (81 %) gelbliches Öl.

DC (Toluol): $R_f = 0.27$

UV-aktiv, Anfärbung mit Jod

IR (Film): $\nu = 2956 \text{ cm}^{-1}$ u. 2930 u. 2885 u. 2858 (CH_3 , CH_2), 1685 ($\text{C}=\text{O}$), 1639 ($\text{C}=\text{C}$), 1621 ($\text{C}=\text{C}$), 1474, 1464, 1332, 1255 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1219, 1142, 1106, 1005 ($\text{SiO}-\text{C}$), 940, 837 ($\text{SiO}-\text{C}$), 812, 779.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 238 nm (4.412).

^1H NMR (CCl_4): $\delta = 0.19$ (s, 12 H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 1.00 (s, 18 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3.44 - 4.30 (m, 5 H, CH_2CHCH_2), 5.58 (dd, $J_{1,2} = 8 \text{ Hz}$, $J_{2,3} = 12.5 \text{ Hz}$, 1 H, $=\text{CHCHO}$), 7.33 (d, $J_{2,3} \approx 12.5 \text{ Hz}$, 1 H, $\text{O}-\text{CH=}$), 9.31 (d, $J_{1,2} = 8 \text{ Hz}$, 1 H, CH=O).

$\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}_2$ (374.67)

ber. C 57.70 H 10.22

gef. C 57.14 H 10.46

15.6. (+)-3-[[*(E)*-3-Oxo-1-propenyl]oxy]-1,2-propandiol-
bis(2,2-dimethylpropionat) (57)

In einem 10 ml-Rundkolben wurden 2.07 g (4.99 mmol) Toluolsulfonsäureester 54 und 2.35 g (7.49 mmol) Malondialdehyd-Tetrabutylammoniumsalz (50) in 2.5 ml abs. DMF unter Stickstoffatmosphäre bei 60°C gerührt. Die anfangs hellbeige Lösung färbte sich dabei tiefrot. Als nach 6 Stunden Reaktionszeit dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar war, erfolgte Aufarbeitung durch Aufnehmen des Ansatzes in 75 ml Essigester, Ausschütteln mit dreimal 50 ml halbkonzentrierter Kochsalzlösung und Trocknen über Magnesiumsulfat. Nach Abtrennen des Trockenmittels wurde die Lösung eingedampft und der dunkelrote, ölige Rückstand über 47 g Kieselgel mit 100 ml Petrolether/Essigester (8:1), 240 ml (3:2), und 200 ml (1:1) chromatographiert. Das Eluat wurde in 25 ml-Fractionen gesammelt, von denen Nr. 10 mit 20 das Produkt enthielten; diese ergaben nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknen im Hochvakuum 1.40 g (91 %) farbloses Öl.

DC (Toluol/Essigester (2:1)): $R_f = 0.34$

UV-aktiv, Anfärbung mit Jod

IR (Film): $\nu = 2974 \text{ cm}^{-1}$ u. $2875 (\text{CH}_3, \text{CH}_2)$, $1735 (\text{C=O})$, $1685 (\text{C=O})$, $1621 (\text{C=C})$, 1481 , 1282 , $1217 (\text{C=C-O-C})$, 1147 , 1096 .

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 235 \text{ nm} (4.206)$.

$^1\text{H NMR}$ (CCl_4): δ = 2.34 (s, 18 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3.92 - 4.49 (m, 4 H, CH_2CHCH_2), 5.05 - 5.33 (m, 1 H, CH_2CHCH_2), 5.51 (dd, $J_{2,3} = 8$ Hz, $J_{1,2} = 13$ Hz, 1 H, $=\text{CHCH}=\text{O}$), 7.24 (d, $J_{1,2} = 13$ Hz, 1 H, $\text{O}-\text{CH}=\text{O}$), 9.18 (d, $J_{2,3} = 8$ Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{O}$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_6$ (314.38)

ber. C 61.13 H 8.34

gef. C 61.56 H 8.58

16. Darstellung von racemischem (all-E)-Fecapentaen-12 (I)

16.1. Synthese mit als Silyether geschützten OH-Gruppen

16.1.1. $(\pm)$ -1-[2,3-Bis[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]propoxy]-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-1,7,9-dodecatrien-4-in-3-ol (58)

In einem 25 ml-Zweihalskolben mit Septum und Stickstoffballon wurden 1.39 g (6.31 mmol) Acetylderivat 38 in 6.0 ml abs. THF vorgelegt und unter magnetischem Rühren bei -78°C 7.58 ml (7.58 mmol) Bis(trimethylsilyl)-lithiumamidlösung (1.0 m Lösung in THF v. Janssen) mittels einer Spritze zugetropft. Nach einer halben Stunde entfernte man das Kühlbad und ließ die Lösung unter Rühren auf 0°C auftauen; deren Farbe änderte sich dabei von gelb nachkarminrot. Der Ansatz wurde wieder auf -78°C gekühlt, tropfenweise mit 2.37 g (6.33 mmol) Aldehyd 5 in 6.0 ml abs. THF ver-

setzt und anschließend 1 1/2 Stunden bei -30°C gerührt. Zur Aufarbeitung nahm man die Lösung in 100 ml Essigester auf und schüttelte zweimal mit je 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung aus. Nach Trocknen der organischen Phase über Kaliumcarbonat, Filtrieren und Einengen im Vakuum erhielt man ein rotbraunes Öl, dessen Reinigung durch Säulenchromatographie bei -15°C über 110 g Florisil^R erfolgte. Als Elutionsmittel dienten Petrolether/Essigester-Gemische steigender Polarität: 100 ml (99:1), je 200 ml (9:1, 7:1, 4:1, 7:3, 3:2). Das Produkt war in den 40 ml-Fractionen 14 mit 30 rein enthalten. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Trocknen im Hochvakuum betrug die Ausbeute 1.95 g (52 %) an gelblichem, viskosen Öl.

DC (Toluol): $R_f = 0.30$

UV-aktiv, Anfärbung mit Jod

IR (Film): $\nu = 3410 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2956 u. 2930 u. 2857 (CH_3 , CH_2), 1653 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}$), 1474, 1257 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1201, 1185, 1115, 1038 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 988 ($\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 837, 812, 778.

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 233 \text{ nm} (4.493)$.

$^1\text{H NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.14$ (s, 12 H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 1.02 (s, 18 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.09 (t, $J_{11,12} = 7 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3CH_2), 1.42 - 1.98 (m, 6 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3$), 1.98 - 2.41 (m, 2 H, CH_3CH_2), 3.37 - 4.15 (m, 7 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3$, CH_2CHCH_2), 4.64 - 5.16 (m, 4 H, OCHO , $\text{CHC}=\text{CH}$, $\text{OCH}=\text{CH}$), 5.26 - 6.61 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}$), 6.61 (d, $J_{1,2} = 11 \text{ Hz}$, 1 H, $\text{OCH}=\text{CH}$).

$C_{32}H_{58}O_6Si_2$ (594.98)

16.1.2. ($\pm$)-1-[2,3-Bis[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]
propoxy]-1,3,5,7,9-dodecapentaen (8)

In einem 100 ml-Schlenkcolben mit Septum und Stickstoffballon wurden 6.57 ml (6.57 mmol) Lithiumaluminiumhydridlösung (1 m Lösung in THF v. Janssen) unter magnetischem Rühren bei -78°C vorgelegt und mittels einer Spritze tropfenweise mit 0.977 g (1.64 mmol) Alkinol 58 in 16 ml abs. THF versetzt. Nach 20 Minuten entfernte man das Kühlbad und ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur auftauen. Innerhalb einer Stunde änderte sich die Farbe des Ansatzes von farblos über oliv nach giftgrün. Zwei Stunden nach Beginn der Reaktion war per Dünnschichtchromatogramm kaum noch Edukt nachzuweisen, nach drei Stunden war die Umsetzung quantitativ abgelaufen. Zur Aufarbeitung kühlte man den Ansatz wieder auf -78°C , verdünnte ihn mit 10 ml Ether und oxidierte überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid durch vorsichtiges Zutropfen von zunächst 20 ml Ether/Essigester (1:1); dann gab man 10 ml reinen Essigester zu. Man ließ den Ansatz auf 0°C auftauen. Bei der anschließenden Hydrolyse mit 20 ml konzentrierter Natriumcarbonatlösung entstand ein zweiphasiges Gemenge, bestehend aus einer nunmehr gelben organischen Phase und einer farblosen, festen Phase (Hydroxide und Carbonate). Über eine Stickstoffnutsche wurde der Niederschlag abgetrennt und mit 100 ml Essigester gewaschen. Nach Ausschütteln der Essigesterphase mit zweimal 30 ml gesättig-

ter Natriumchloridlösung, Trocknen über Kaliumcarbonat, Filtrieren und schonendem Abdampfen des Lösungsmittels am Vakuumrotationsverdampfer bei einer maximalen Badtemperatur von 30°C blieb das gelbe ölige Rohprodukt in quantitativer Ausbeute zurück. Reinigung erfolgte durch Tieftemperatursäulenchromatographie bei -30°C über 20 g Florisil^R. Als Elutionsmittel diente Pentan mit 5 % Essigesterzusatz. Das Eluat wurde in 20 ml-Fractionen gesammelt, von denen Nr. 3 - 6 das Produkt enthielten. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknen im Hochvakuum blieben 0.511 g (65 %) gelbliches Öl (8) zurück.

Für den Einsatz in der folgenden Reaktion war die Qualität des Rohprodukts jedoch ausreichend, so daß auf seine chromatographische Reinigung meist verzichtet wurde.

DC (Toluol): $R_f \approx 0.71$

UV-aktiv, Anfärbung mit Jod

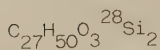
IR (Film): $\nu = 3015\text{ cm}^{-1}$ (C=C-H), 2958 u. 2929 u. 2884 u. 2860 (CH_3 , CH_2), 1639 u. 1631 (C=C), 1472, 1463, 1258 (C=C-O-C), 1204, 1182, 1142, 1106, 998 ($\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 976 (SiO-C), 837, 812, 777.

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 324\text{ nm} (4.715)$, $340 (4.847)$, $357 (4.776)$.

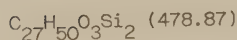
$^1\text{H NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.14$ (s, 12 H (CH_3)₂ Si), 0.94 (s, 9 H, (CH_3)₃C), 0.96 (s, 9 H, (CH_3)₃C), 1.09 (t, $J_{11,12} = 7\text{ Hz}$, 3 H, CH_3CH_2), $2.01 - 2.40$ (m, 2 H, CH_3CH_2), $3.46 - 4.04$ (m, 5 H, CH_2CHCH_2),

5.39 - 6.27 (m, 9 H, $=\underline{\text{CH}}-\text{C}$), 6.51 (d, $J_{1,2} = 12 \text{ Hz}$, 1 H, $\text{OCH}=\underline{\text{C}}$).

MS (20 eV): m/z (%) = 478 (18, M^+), 131 (100, TBDMSO^+).



ber. 478.32985 gef. 478.33 (MS)



16.1.3. ($\pm$)-[(all-E)-1,3,5,7,9-Dodecapentaenyloxy]-
1,2-propandiol (I)

In einem 25 ml-Schlenkkolben mit Septum und Stickstoffballon wurden 0.351 g (0.733 mmol) chromatographierter Silylether 8 in 13 ml absolutem THF bei -15°C magnetisch gerührt und mithilfe einer Spritze tropfenweise mit 1.46 ml (1.46 mmol) Tetrabutylammoniumfluoridlösung (1 m Lösung in THF) versetzt. Dabei nahm die zunächst helle Lösung eine fast schwarze Färbung an. Eine viertel Stunde nach beendeter Zugabe der Fluoridlösung entfernte man das Kühlbad und ließ den Ansatz noch 1 1/2 Stunden bei Raumtemperatur weiterrühren, bis die Umsetzung lt. Dünnschichtchromatographie vollständig abgelaufen war. Zur Aufarbeitung nahm man die Lösung in 70 ml Essigester auf, wusch dreimal mit 20 ml halbkonzentrierter Kochsalzlösung und trocknete die organische Phase über Kaliumcarbonat. Nach Abtrennen des Trockenmittels über eine Stickstoffnutsche dampfte man das Filtrat im Vakuum

bei einer Badtemperatur von 30°C vollständig ein, trocknete den feinkristallinen, beigen Rückstand kurz im Hochvakuum und kristallisierte ihn aus 12 ml siedendem Essigester um. Beim Abkühlen fiel das Produkt in feinen Kristallplättchen aus. Um eine möglichst vollständige Kristallisation zu erreichen, wurde die Mutterlauge über Nacht bei -30°C aufbewahrt und tags darauf der gebildete Bodenkörper über eine Stickstoffnutsche abgesaugt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhielt man 70 mg (38 %) leicht beige, dünne Kristallplättchen, die in abgeschmolzenen Glasampullen unter Argon und Lichtausschluß bei Temperaturen unter -30°C unzersetzt gelagert werden konnten. Durch Einengen der Mutterlauge konnten noch weitere Kristallfraktionen von jedoch deutlich schlechterer Qualität gewonnen und die Ausbeute auf knapp 50 % der Theorie gesteigert werden.

Schmp. $194 - 196^{\circ}\text{C}$ (Essigester)

IR (KBr): $\nu = 3417\text{ cm}^{-1}$ (OH), 3012 (C=C-H), 2965 u. 2934 u. 2879 (CH_3 , CH_2), 1643 (C=C), 1457, 1319, 1261, 1231, 1186, 1150, 1115, 1049, 1002 ($\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$).

UV (Dioxan): λ_{max} ($1\text{g } \epsilon$) = 322 nm (4.779), 337 (4.936), 354 (4.902).

500 MHz - ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 0.96$ (t, $J_{11,12} = 7.5\text{ Hz}$, 3 H, CH_3), 2.08 (dq, $J_{10,11} = 7\text{ Hz}$, $J_{11,12} = 7.5\text{ Hz}$, 2 H, CH_3CH_2), 3.30 - 3.40 (m, 2 H, CH_2OH), 3.62 - 3.69 (m, 2 H, HCHOC= , CHOH),

3.78 - 3.84 (m, 1 H, $\underline{\text{HCHOC=}}$), 4.65 (t, $J = 5.5$ Hz, 1 H, CH_2OH), 4.91 (d, $J = 5$ Hz, 1 H, CHOH), 5.63 (dd, $J_{1,2} = 12.5$ Hz, $J_{2,3} = 11$ Hz, 1 H, CH=CHO), 5.73 (dt, $J_{9,10} = 15$ Hz, $J_{10,11} = 7$ Hz, 1 H, $=\text{CHCH}_2$), 6.05 - 6.26 (m, 7 H, $=\text{CH}$), 6.77 (d, $J_{1,2} = 12.5$ Hz, 1 H, $=\text{CHO}$).

MS (20 eV): m/z (%) = 250 (45, M^+), 221 (10, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$), 205 (3, $\text{C}_2\text{H}_5(\text{CH=CH})_5\text{CH=OH}^+$), 189 (30, $\text{C}_2\text{H}_5(\text{CH=CH})_5\text{OCH}_2^+$), 147 (70, $\text{C}_2\text{H}_5(\text{CH=CH})_4\text{CH}_2^+$), 75 (10, $\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2^+$), 61 (80, $\text{HOCH}_2\text{CHOH}^+$), 44 (100, $\text{CH}_2=\text{CHOH}^+$), 43 (60, C_3H_7).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$

ber. 250.15689 gef. 250.159 (MS)

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (250.34)

ber. C 71.97 H 8.86 O 19.17

gef. C 71.91 H 8.86 O 19.24

16.2. Synthese mit als Pivaloyl-ester geschützten OH-Gruppen

16.2.1. $(\pm)$ -1-[2,3-Bis(2,2-dimethylpropionyloxy)propoxy]-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-1,7,9-dodecatrien-4-in-3-ol (59)

In einem 10 ml-Zweihalskolben mit Septum und Stickstoffballon wurden 0.146 g (0.665 mmol) Acetylenderivat 38 in 0.2 ml abs. THF vorgelegt und unter Rühren bei -78°C 0.76 ml (0.76 mmol) Bis(trimethylsilyl)-lithiumamidlösung (1 m Lösung in THF v.

Janssen) mittels einer Spritze zugetropft. Nach einer halben Stunde entfernte man das Kühlbad und ließ die gerührte Lösung auf 0°C auftauen; dabei färbte sich die ursprünglich gelbe Lösung karminrot. Der Ansatz wurde wieder auf -78°C gekühlt, tropfenweise mit 0.209 g (0.665 mmol) Aldehyd 54 in 0.2 ml abs. THF mithilfe einer Spritze versetzt und 1 1/2 Stunden bei -30°C gerührt. Zur Aufarbeitung nahm man die inzwischen rote Lösung in 10 ml Essigester auf und schüttelte zweimal mit je 7 ml gesättigter Natriumchloridlösung aus. Nach Trocknen der organischen Phase über Kaliumcarbonat, Filtrieren und Eindampfen im Vakuum erhielt man ein rotbraunes Öl, dessen Reinigung durch Säulenchromatographie bei -20°C über 11 Florisil erfolgte. Als Elutionsmittel dienten Hexan/Essigester-Gemische steigender Polarität: je 100 ml (6:1, 3:1, 2:1). Die 10 ml-Fractionen 7 mit 13, die das reine Produkt (59) enthielten, wurden vereinigt und im Vakuum eingedampft. Nach Trocknen im Hochvakuum fielen 0.217 g (61 %) gelbes Öl an.

DC (Toluol/Essigester (4:1)): $R_f = 0.17$

UV-aktiv, Anfärbung mit Jod

IR (Film): $\nu = 3450 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2966 u. 2874 (CH_3 , CH_2), 1736 (C=O), 1653 (C=C-O), 1481, 1461, 1398, 1368, 1284, 1201 (C=C-O-C), 1019, 989 ($\text{CH=CH}_{\text{trans}}$), 941.

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 233 \text{ nm} (4.364)$

^1H NMR (CCl_4): $\delta = 1.01$ (t, $J_{11,12} = 7$ Hz, 3 H, CH_3CH_2), 1.12 (s, 18 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.37 - 1.92 (m, 6 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3$), 1.92 - 2.32 (m, 2 H, CH_3CH_2), 3.28 - 4.53 (m, 8 H, OH , $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3$, CH_2CHCH_2), 4.61 - 5.37 (m, 4 H, OCHO , $\text{CHC}\equiv\text{CCH}$, $\text{OCH}=\text{CH}$), 5.37 - 6.47 (m, 4 H, $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}$), 6.57 (d, $J_{1,2} = 11$ Hz, 1 H, $\text{OCH}=\text{CH}$).

$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_8$ (534.69)

16.2.2. ($\pm$)-[(all-E)-3-(1,3,5,7,9-Dodecapentaenyloxy)]-
1,2-propandiol (I)

In einem 100 ml-Schlenkkolben mit Septum und Stickstoffballon wurden 0.343 g (9.05 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 7.5 ml abs. THF bei -78°C vorgelegt, magnetisch gerührt und mittels einer Spritze tropfenweise mit 0.403 g (0.754 mmol) Dipivaloylster 59 in 1.5 ml abs. THF versetzt. Nach 20 Minuten entfernte man das Kühlbad und ließ das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur auftauen. Innerhalb einer Stunde ging die gelbe Farbe des Ansatzes über graugrün in giftgrün über. Zwei Stunden nach Entfernung des Kühlbads zeigte die klare Lösung keine optische Veränderung mehr und wurde aufgearbeitet. Nach Kühlen auf -78°C gab man 10 ml Ether zu, oxidierte überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid durch vorsichtiges Zutropfen von zunächst 20 ml Ether/Essigester (1:1) und 10 ml reinem Essigester. Dabei ging die giftgrüne Farbe des Ansatzes in gelb über und der Kolbeninhalt bekam eine geleeartige Konsistenz. Man ließ den Ansatz auf Raumtemperatur auftauen, ver-

dünnte ihn mit 30 ml Essigester und gab zur Hydrolyse 20 ml gesättigter Kaliumcarbonatlösung zu. Es entstand ein zweiphasiges Gemenge bestehend aus einer gelben organischen Phase und einer farblosen, festen Phase (Hydroxide und Carbonate). Über eine Stickstofffritte wurde der Niederschlag abgetrennt und mit 30 ml Essigester gewaschen. Nach Ausschütteln der organischen Phase mit zweimal 10 ml gesättigter NaCl-Lösung, Trocknen über K_2CO_3 , Filtrieren und schonendem Abziehen des Lösungsmittels am Vakuumrotationsverdampfer bei $30^{\circ}C$ Badtemperatur blieb das gelbe, feste Rohprodukt in quantitativer Ausbeute zurück. Es wurde aus 3 ml siedendem Essigester umkristallisiert. Beim langsamen Abkühlen bis auf $-30^{\circ}C$ fiel das Produkt in blaßgelben, feinen Kristallblättchen aus, die über eine Stickstoffnutsche abgesaugt, mit 5 ml abs. Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet wurden. Die Ausbeute an Produkt (I), das in allen physikalisch-chemischen Eigenschaften mit dem in 16.1.3. beschriebenen übereinstimmte betrug 56 mg (30 %).

17. (S)-Glycerinarylsulfonate aus D-Ribonsäure- γ -lacton

17.1. Synthese ohne Verwendung einer Schutzgruppe

17.1.1. (+)-5-O-Benzolsulfonyl-D-Ribonsäure- γ -lacton (73)

In einem 250 ml-Rundkolben mit Tropftrichter und Trockenrohr (Calciumchloridfällung) wurden 14.81g (100 mmol) D-Ribonsäure- γ -lacton in 100 ml abs. Pyridin gelöst und bei einer Kühlbadtemperatur von -5°C innerhalb von 2 Stunden tropfenweise mit 14.12ml (19.43 g, 110 mmol) Benzolsulfonylchlorid versetzt. Man ließ die Lösung noch 2 Stunden bei Raumtemperatur weitererrühren und bewahrte sie über Nacht im Kühlschrank bei 2°C auf. Zur Aufarbeitung rührte man das kalte Reaktionsgemisch vorsichtig in ein Gemenge von 30 ml konzentrierter Schwefelsäure und 250 g Eis ein; dabei schied sich das Rohprodukt als Öl ab. Nach Ausschütteln mit 350 ml Essigester wusch man die organische Phase dreimal mit je 25 ml gesättigter Kochsalzlösung, trocknete sie über Magnesiumsulfat und filtrierte. Durch Dünnschichtchromatographie waren 4 Produkte zu unterscheiden. Nach Eindampfen des Filtrats erfolgte die präparative Auftrennung durch Säulenchromatographie über 700 g Kieselgel mit 4 l Toluol/Essigester (2:1), 3 l (1:1) und 1 l Essigester als Fließmittel. Von den Fraktionen à 200 ml enthielten lt. Dünnschichtchromatographie (Toluol/Essigester (1:1)) Nr. 5 - 8 das Produkt mit $R_f = 0.56$, Nr. 10 - 15 das Produkt mit $R_f = 0.40$, Nr. 20 - 23 das Produkt mit $R_f = 0.17$,

Nr. 24 - 35 die Produkte mit $R_f = 0.17$ und $R_f = 0.09$, Nr. 36 - 44 das Produkt mit $R_f = 0.09$, welches die Titelverbindung (73) darstellte. Diese blieb beim Abziehen des Lösungsmittels als farbloser Festkörper zurück und kristallisierte aus Essigester (10 ml/1 g Substanz) in langen, feinen Nadeln aus. Die anderen Produkte fielen nach Abziehen des Lösungsmittel im Vakuum als Öle an.

Fraktion 5 - 8: 0.57 g (2.3 %) 3-Benzolsulfonyloxy-5-methylen-2(5H)-furanon (75), farbloses Öl

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.56$

UV-aktiv

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.09$ (dd, $^2J = 22$ Hz, $^4J = 3$ Hz, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$), 7.29 (t, $^4J = 3$ Hz, $=\text{C}-\text{CH}=\text{}$), 7.26 - 8.09 (m, 5 H, Aryl - H).

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{SO}_5$ (252.25)

Fraktion 15 - 18: 8.11 g (19 %) 2,5-O-Bis(benzolsulfonyl)-D-ribonsäure- γ -lacton (76), farbloses Öl

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.40$

UV- aktiv

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.14 - 4.38$ (m, 2 H, CH_2), 4.38 - 4.74 (m, 3 H, $\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})$), 5.10 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, CHO_3S), 7.21 - 8.03 (m, 10 H, Aryl-H).

$C_{17}H_{16}S_2O_9$ (428.44)

Fraktion 20 - 23: 3.36 g (12 %) 2-O-Benzolsulfonyl-D-ribonsäure-
 γ -lacton (77), farbloses Öl

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.17$

UV-aktiv

1H NMR (CD_3CN): $\delta = 3.32$ (t, $J = 4$ Hz, 1 H, CH_2OH), 3.60 - 3.84 (m, 2 H, CH_2), 4.01 (d, $J = 4$ Hz, 1 H, $CHOH$), 4.31 - 4.52 (m, 2 H, $OCH-CH$), 5.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, CHO_3S), 7.28 - 8.06 (m, 5 H, Aryl-H).

$C_{11}H_{12}SO_7$ (288.27)

Fraktion 24 - 35: 4.90 g 77 und 73, farbloses Öl

Fraktion 36 - 38: 2.99 g (10 %) 5-O-Benzosulfonyl-D-ribonsäure-
 γ -lacton (73)

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.09$

UV-aktiv

Schmp. $127^\circ C$ (Essigester)

$[\alpha]_D^{20} = 38.3$ ($c = 2.02$ in DMF)

IR (KBr): $\nu = 3458 \text{ cm}^{-1}$ u. 3350 (OH), 1780 (C=O), 1448, 1369 ($\text{SO}_2\text{-O}$), 1188, 1175 ($\text{SO}_2\text{-O}$), 1154, 1097, 1059, 1007, 849, 842, 839, 757 ($\text{C-H}_{\text{arom.}}$), 736, 684 ($\text{C-H}_{\text{arom.}}$), 593, 555.

UV (Dioxan): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 216 nm (3.900), 258 (2.882), 264 (3.025), 271 (2.954).

$^1\text{H NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3.92 - 4.50$ (m, 5 H, CH), 5.51 (d, $J = 4 \text{ Hz}$, 1 H, OH), 5.85 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 1 H, OH), 7.47 - 7.98 (m, 5 H, Aryl-H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{SO}_7$ (288.27)

ber. C 45.83 H 4.20 S 11.12

gef. C 46.17 H 4.23 S 11.14

17.1.2. (S)-3-Benzolsulfonyloxy-1,2-propandiol (74) durch

Criegee-Spaltung

In einem 25 ml-Schlenkkolben mit Stickstoffballon und Septum wurden 0.542 g (1.88 mmol) 5-O-Benzolsulfonyl-D-ribonsäure- γ -lacton in 5 ml abs. THF bei -10°C unter magnetischem Rühren vorgelegt und mittels einer Spritze tropfenweise mit einer Lösung von 0.834 g (1.88 mmol) Bleitetraacetat in 4 ml wasserfreiem Methylenchlorid versetzt. Es entstand eine gelbe Lösung, aus der rasch ein farbloser Niederschlag ($\text{Pb}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$) ausfiel. Man ließ die Reaktionstemperatur innerhalb von 2 Stunden auf

10°C ansteigen - der Kolbeninhalt entfärbte sich dabei wieder - und arbeitete den Ansatz auf, indem man ihn zunächst mit 10 ml einer 1:1 - Mischung konzentrierter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumsulfatlösungen versetzte (PbSO₄-Niederschlag) und mit 30 ml Essigester ausschüttelte. Nach Abtrennen, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Filtrieren der organischen Phase dampfte man diese im Vakuum ein. Es blieb ein bräunliches Öl zurück, das in 4 ml Methanol aufgenommen und portionsweise mit insgesamt 0.284 g (7.52 mmol) Natriumborhydrid versetzt wurde, bis das Zwischenprodukt (DC (Essigester): $R_f = 0.46$) lt. Dünnschichtchromatogramm vollständig reduziert war. Anschließend stellte man den Ansatz mit verdünnter Salzsäure (2 n) auf pH = 5 ein, dampfte ihn mehrmals mit abs. Ethanol ein und chromatographierte das ölige Rohprodukt über 13 g Kieselgel. Als Elutionsmittel dienten 300 ml Toluol/Essigester (1:1) und 50 ml reiner Essigester; das Eluat wurde in 10 ml-Fractionen aufgefangen. Nach Abziehen des Lösungsmittels ergaben die Fractionen 6 - 9 82 mg (22 %) kristallines 2-Benzolsulfonyloxy-1-ethanol. Fraction 13 - 30 lieferten nach Abdampfen des Lösungsmittel im Vakuum und Trocknen im Hochvakuum 171 mg (39 %) farbloses, öliges (S)-3-Benzolsulfonyloxy-1,2-propandiol (74).

2-Benzolsulfonyloxy-1-ethanol:

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.24$

UV-aktiv

$^1\text{H NMR}$ (CD_3Cl): $\delta = 3.71 - 3.91$ (m, 2 H, CH_2OH), $4.03 - 4.26$ (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{O}_3\text{S}$), $7.27 - 8.00$ (m, 5 H, Aryl-H).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{SO}_4$ (202.23)

(S)-3-Benzolsulfonyloxy-1,2-propandiol (74):

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.08$

UV-aktiv

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.33 - 4.26$ (m, 7 H, CH , OH), $7.27 - 8.01$ (m, 5 H, Aryl-H).

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}$ (232.26)

17.1.3. (S)-2,3-Bis[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-
1-propanol-benzolsulfonat (99)

Unter den in 3.5. beschriebenen Bedingungen wurden 0.171 g (0.736 mmol) Benzolsulfonat 74, 0.300 g (4.41 mmol) Imidazol und 0.244 g (1.62 mmol) tert.-Butyl-dimethylsilylchlorid miteinander in 0.5 ml abs. DMF umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhielt 0.34 g Rohprodukt, das durch Säulenchromatographie über 4 g Kieselgel mit dem Fließmittel Toluol gereinigt wurde. Von den 10 ml-Fractionen enthielten Nr. 2 mit 4 das Produkt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknen im Hoch-

vakuum lagen 0.276 g (81 %) farbloses Öl vor.

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.71$

UV-aktiv

$^1\text{H NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.03$ (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.05 (s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.85 (s, 18 H, $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$), $3.22 - 2.24$ (m, 5 H, CH_2CHCH_2), $7.22 - 8.00$ (m, 5 H, Aryl-H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{SSi}$ (460.78)

17.2. Syntheseversuch unter Verwendung der Isopropylidenschutzgruppe

17.2.1. (-)-2,3-O-Isopropyliden-D-ribonsäure- γ -lacton (78)

In einem 500 ml Rundkolben, versehen mit einem 50 g Molekularsieb ($4 \text{ \AA}$) enthaltenden Tropftrichter mit Druckausgleich und darauf aufgesetztem Rückflußkühler mit Stickstoffballon, wurden 29.62 g (200 mmol) D-Ribonsäure- γ -lacton in 200 ml abs. THF vorgelegt und mit 24.54 ml (20.83 g, 200 mmol) 2,2-Dimethoxypropan versetzt. Die Suspension erwärmte man unter gleichzeitigem magnetischen Rühren langsam bis zum Sieden, sodaß das Lösungsmittel durch das Druckausgleichsrohr des Tropftrichters in den Kühler steigen und nach Kondensation durch das Molekularsieb in den Kolben zurückfließen konnte. Bereits vor Erreichen der Rückflußtemperatur war eine klare Lösung entstanden. Nach 11 Stunden Refluxieren zog man das Lösungsmittel im Vakuum ab, trocknete den festen,

farblosen Rückstand im Hochvakuum und kristallisierte ihn aus 90 ml Isopropanol um. Nach Absaugen und Trocknen lagen 30.46 g farblose Kristalle vor. Durch Mutterlaugenaufarbeitung ließen sich noch eine zweite und dritte Kristallfraktion gewinnen, die noch 2.21 g und 0.73 g Produkt ergaben. Die Gesamtausbeute betrug 33.40 g (89 %).

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.34$

Anfärbung mit KMnO_4 (1 %ige Lösung in 2 n H_2SO_4)

Schmp. $135 - 137^\circ\text{C}$ (Isopropanol), Lit.⁹³ $138 - 139^\circ\text{C}$ (Aceton/Petrolether)

$[\alpha]_D^{20} = -68.2$ ($c = 2.15$ in Pyridin), Lit.⁹³ $[\alpha]_D^{20} = -65.7$ ($c = 2.13$ in Pyridin)

IR (KBr): $\nu = 3462 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2992 u. 2932 (CH_3 , CH_2), 1778 (C=O), 1390, 1379, 1280, 1225, 1200, 1156, 1094, 1079, 856.

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 1.38$ (s, 3 H, CH_3), 1.47 (s, 3 H, CH_3), 3.70 ($J_{\text{gem.}} = 15 \text{ Hz}$, $J_{\text{vic.}} = 2 \text{ Hz}$, 1 H, HCH), 3.93 (dd, $J_{\text{gem.}} = 15 \text{ Hz}$, $J_{\text{vic.}} = 2 \text{ Hz}$, 1 H, HCH), 4.54 (t, $J_{\text{vic.}} = 2 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2CH), 4.73 ('s', 2 H, CHCH).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_5$ (188.18)

ber. C 51.06 H 6.43

gef. C 50.87 H 6.56

17.2.2. (+)-2,3-O-Isopropyliden-5-O-(p-toluolsulfonyl)-D-ribonsäure-
γ-lacton (79)

In einem 250 ml-Rundkolben mit Tropftrichter und Stickstoffballon wurden 18.82 g (100 mmol) 2,3-O-Isopropyliden-D-ribonsäure-γ-lacton (78) in 40.4 ml (39.6 g, 500 mmol) abs. Pyridin vorgelegt und unter magnetischem Rühren bei 0°C innerhalb einer Stunde mit einer Lösung von 20.97 g (110 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in 42 ml Ether versetzt. Nach kurzer Zeit fiel ein farbloser Niederschlag (Pyridiniumhydrogenchlorid) aus. Man ließ die Suspension 17 Stunden bei 0°C weiterrühren und arbeitete den Ansatz anschließend auf. Dazu nahm man die Suspension in 500 ml Toluol auf und schüttelte die organische Phase einmal mit 250 ml und einmal mit 50 ml verdünnter Salzsäure (2 n) aus, wusch mit 100 ml konzentrierter Kochsalzlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach Abnutschen des Trockenmittels dampfte man das Filtrat im Vakuum ein und nahm den öligen Rückstand in 100 ml Ethanol auf. Beim Abziehen des Alkohols im Vakuum kristallisierte das Rohprodukt farblos aus. Man trocknete es am Hochvakuum und erhielt nach einmaligem Umkristallisieren aus 200 ml Ethanol 26.82 g (78 %) Tosylat.

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.54$

UV-aktiv

Schmp. 115 - 116°C (Ethanol), Lit.⁹³ 117.5 - 118°C (Methanol)

$[\alpha]_D^{20} = 15.2$ (c = 2.40 in Aceton), Lit.⁹³ $[\alpha]_D^{24} = 15.8$ (c = 2.4 in Aceton)

IR (KBr) : $\nu = 2992 \text{ cm}^{-1}$ u. 2970 u. 2947 (CH_3, CH_2), 1784 ($\text{C}=\text{O}$), 1596, 1454, 1384, 1369 (SO_2-O), 1243, 1215, 1192, 1176 (SO_2-O), 1096, 1083, 968, 933, 858, 840, 821, 741, 665, 553.

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 225 \text{ nm} (4.163)$, 261 (2.904), 264 (2.899), 272 (2.848).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.34$ (s, 3 H, CH_3CCH_3), 1.41 (s, 3 H, CH_3CCH_3), 2.41 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 4.04 - 4.44 (d eines gem. AB-Systems, $J_{\text{vic}} = 2 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2), 4.72 - 4.80 (m, 3 H, CHCHCH), 7.92 u. 7.67 (AA'BB', 'J' = 8 Hz, 4 H, Aryl-H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{S}$ (342.36)

ber. C 52.62 H 5.30 S 9.36

gef. C 52.74 H 5.39 S 9.37

17.2.3. Hydrolyse von (+)-2,3-O-Isopropyliden-5-O-(p-toluolsulfonyl)-D-ribonsäure- γ -lacton (79) und Umsetzung der Reaktionsprodukte mit Diazomethan

Eine Lösung von 0.803 g (2.35 mmol) Tosylat (79) in 20 ml wässriger Essigsäure (80 %) wurde 3 Stunden lang unter Rückfluß gekocht, bis lt. Dünnschichtchromatogramm (Essigester) kein mobiles Produkt mehr zu erkennen war. Nach Eindampfen und Trocknen i. V. kristallisierte der bräunliche Rückstand aus. Man löste ihn in 5 ml Ethanol und gab bei 0°C so lange etherische Diazomethanlösung zu, bis keine Stickstoffentwicklung mehr zu beobachten war. Man ließ die Lösung noch eine Stunde lang bei

Raumtemperatur rühren und dampfte sie im Vakuum ein; dabei blieb ein gelbes Öl zurück, dessen Dünnschichtchromatogramm einen UV-aktiven Fleck aufwies. Drei weitere Spots färbten nur mit saurer Kaliumpermanganatlösung an. Die Auftrennung der einzelnen Produkte gelang durch Säulenchromatographie über 30 g Kieselgel mit Toluol/Essigester-Gemischen steigender Polarität: 500 ml (5:1), je 200 ml (2:1) und (1:1); zuletzt wurde mit 250 ml reinem Essigester eluiert. Die 15ml-Fractionen, die Produkte mit gleichem R_f -Wert beinhaltenen, wurden vereinigt, im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum getrocknet.

Fraktion 2 - 4: 0.424 g (99 %) p-Toluolsulfonsäuremethylester

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.56$

UV-aktiv

$^1\text{H NMR}$ (CCl_4): $\delta = 2.41$ (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 3.68 (s, 3 H, CH_3O), 7.33 u. 7.75 (AA'BB', 'J' = 8 Hz, 4 H, Aryl-H).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$ (186.23)

ber. C 51.60 H 5.41 S 17.22

gef. C 51.86 H 5.40 S 17.27

Fraktion 6 - 8: 0.021 g ?, DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.39$

Fraktion 11 - 22: 0.144 g ?, DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.18$

Fraktion 30 - 38: 0.278 g ?, DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.04$

Anfärbung mit KMnO_4 (1 %ige Lösung in

2 n H_2SO_4)

17.3. Synthese unter Verwendung der Benzylidenschutzgruppe

17.3.1. Benzaldehyd-dimethylacetal (108) (Darstellung analog Lit.⁹⁴)

In einem 1 l-Rundkolben mit Rückflußkühler und Trockenrohr (Calciumchloridfüllung) wurden 101.65 ml (106.12 g, 1.00 mol) Benzaldehyd, 20.34 ml (116.73 g, 1.10 mol) Orthoameisensäuretrimethylester und 162.02 ml (128.16 g, 4.00 mol) abs. Methanol unter Zusatz von 2.14 g (0.04 mol) Ammoniumchlorid 20 Minuten lang unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen tauschte man den Kühler gegen eine Destillationsbrücke mit vorgeschalteter Vigreuxkolonne aus und destillierte bei einer Ölbadtemperatur bis 100°C Methanol und Ameisensäuremethylester ab (maximale Dampftemperatur: 66°C). Nach dem Abkühlen nahm man den Rückstand im Kolben in 250 ml Ether auf, schüttelte mit 50 ml Wasser aus und trennte die klare wässrige Phase ab. Die trübe Etherphase trocknete man über Kaliumcarbonat, filtrierte und destillierte das Filtrat über eine Vigreuxkolonne. Der Ether wurde bei Normaldruck abgezogen, der Vorlauf siedete bei 25 - 40°C/20 Torr und das Benzaldehyd-dimethylacetal ging bei 89 - 90°C als farblose Flüssigkeit über. Die Ausbeute betrug 144.68 g (95 %) an ¹H NMR-spektroskopisch reinem Produkt.

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.64$

UV-aktiv

¹H NMR (CD₃CN): $\delta = 3.23$ (s, 6 H, $\underline{\text{CH}_3}$), 5.31 (s, 1 H, $\underline{\text{CHC}}_6\text{H}_5$), 7.33 (s, 5 H, Aryl-H).

17.3.2. (-)-2,3-O-[(R)-Benzyliden]-D-ribonsäure- γ -lacton (81 a) und

(-)-2,3-O-[(S)-Benzyliden]-D-ribonsäure- γ -lacton (81 b)

In einem 1 l-Rundkolben mit einem 100 g Molekularsieb (4 Å) enthaltenden Tropftrichter mit Druckausgleich und darauf aufgesetztem Rückflußkühler mit Stickstoffballon wurden 29.62 g (200 mmol) D-Ribonsäure- γ -lacton in 200 ml abs. THF vorgelegt und mit 30.02 ml (30.44 g, 200 mmol) Benzaldehyd-dimethylacetal versetzt. Man erwärmte die Suspension unter magnetischem Rühren langsam bis zum Sieden, sodaß das Lösungsmittel durch das Druckausgleichsrohr des Tropftrichters in den Kühler steigen und nach Kondensation durch das Molekularsieb in den Kolben zurückfließen konnte. Die beim Aufheizen entstandene Lösung war nach 16 Stunden Reaktionszeit fast farblos. Der beim Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum zunächst als Öl angefallene Rückstand kristallisierte nach Zusetzen von Toluol und abermaligem Eindampfen im Vakuum aus. Der hellbeige, kristalline Feststoff wurde im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhielt 44.46 g Rohprodukt, das man aus 650 ml siedendem Toluol umkristallisierte. Zunächst schied sich beim Abkühlen der Mutterlauge ein Bodensatz ölig ab, der bei ca 60°C erstarrte und sich im ^1H NMR-Spektrum als Edukt erwies. Das 2,3-O-(R)-Benzyliden-Derivat (81 a) kristallisierte unterhalb von 80°C in langen Nadeln aus. Nach Absaugen und Trocknen isolierte man 31.16 g (66 %) farblose Kristalle. Die Mutterlauge ergab nach Eindampfen im Vakuum 3.43 g öligen Rückstand, den man über 103 g Kieselgel mit Toluol/Essigester (4:1) chromatographierte. Dabei isolierte man weitere 0.46 g der 'R-Verbindung' und 1.58 g (3.3 %) des 2,3-O-(S)-Benzylidenderivats. Letzteres war in Toluol gut löslich, kristallisierte aber aus 11 ml Hexan/Essigester (7:4)

ebenfalls in farblosen Kristallnadeln aus.

2,3-O-(R)-Benzylidenderivat (81 a):

Ausbeute an umkristallisierter und an chromatographierter Substanz:

31.62 g (67 %)

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.25$

UV-aktiv

Schmp. $153 - 155^{\circ}\text{C}$ (Toluol), Lit.⁶⁹ $163 - 164^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_D^{20} = -65.3$ ($c = 1.37$ in DMF), Lit.⁶⁹ $[\alpha]_D^{20} = -70$ (DMF)

IR (KBr): $\nu = 3448\text{ cm}^{-1}$ (OH), 1777 (C=O), 1463, 1404, 1361, 1256, 1220, 1192, 1100, 1088, 1072, 1043, 1012, 1002, 970, 919, 763, 698, 612.

UV (Dioxan): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 243 nm (2.399), 250 (2.487), 255 (2.568), 260 (2.576), 267 (2.464)

^1H NMR (CD_3CN): $\delta = 3.36$ (t, $J = 5$ Hz, 1 H, OH), 3.69 – 3.84 (m, 2 H, CH_2), 4.70 (t, $J = 2$ Hz, CH_2CH), 4.88 (s, 2 H, CHCHC=O), 5.92 (s, 1 H, CHC_6H_5), 7.39 (s, 5 H, Aryl-H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (236.22)

ber. C 61.02 H 5.12

gef. C 61.01 H 5.28

2.3-O-(S)-Benzylidenderivat (81 b):

Ausbeute nach Säulenchromatographie: 1.58 g (3.3 %)

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.37$

UV-aktiv

Schmp. $83 - 85^{\circ}\text{C}$ (Hexan/Essigester), Lit.⁶⁹ $87 - 88^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36.2$ ($c = 1.25$ in DMF), Lit.⁶⁹ $[\alpha]_{\text{D}} = -40$ (CHCl_3)

IR (KBr): $\nu = 3371 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 1777 (C=O), 1465, 1410, 1350, 1220, 1186, 1175, 1104, 997, 979, 918, 911, 765, 705, 699.

UV (Dioxan): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 249 nm (2.776), 256 (2.773). 261 (2.744), 277 (2.655).

$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN): $\delta = 3.46 - 3.84$ (m, 3 H, CH_2OH), 4.71 (t, $J = 2 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2CH), 4.77 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1 H, CHC=O), 5.03 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1 H, CHCHC=O), 5.87 (s, 1 H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$), 7.36 ('s', 5 H, Aryl-H).

MS (70 eV): m/z (%) = 236 (63, M^+), 105 (100, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}\equiv\text{O}^+$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (236.22)

ber. C 61.02 H 5.12

gef. C 60.94 H 5.05

Wurde unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen das Benzaldehyd-dimethyl-acetal im Überschuß eingesetzt (1.2 Äquivalente bzgl. 100 mmol D-Ribonsäure- γ -lacton), so ließ sich nach Eindampfen der Mutterlauge im Vakuum durch Säulenchromatographie des öligen Rückstands (5.96 g) über 180 g Kieselgel mit Toluol/Essigester (15:1) ein drittes Produkt gewinnen. Nach Eindampfen der 130 ml-Fractionen 11 - 15 erhielt man 3.06 g (9 %) 2,3-O-[(R)-Benzyliden]-5-O-(1-methoxy-1-phenylmethyl)-D-ribonsäure- γ -lacton (82) als farbloses Öl. Beim Versuch, dieses aus Chloroform (ungereinigt!) umzukristallisieren, zersetzte es sich und das 2,3-O-(R)-Benzylidenderivat (81 a) kristallisierte analysenrein aus.

2,3-O-[(R)-Benzyliden]-5-O-(1-methoxy-1-phenylmethyl)-D-ribonsäure- γ -lacton (82):

DC (Toluol/Essigester (4:1)): $R_f = 0.41$

UV-aktiv

$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN): $\delta = 3.28$ (s, 3 H, CH_3), 3.65 (d, $J = 2$ Hz, 2 H, CH_2), 4.75 (t, $J = 2$ Hz, CH_2CH), 4.87 (s, 2 H, $\text{CHCH}=\text{O}$), 5.40 (s, 1 H, $\text{CH}_3\text{OCHCH}_6\text{H}_5$), 5.88 (s, 1 H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$), 7.34 (s, 10 H, Aryl-H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (356.38)

17.3.3. (-)-2,3-O-[(R)-Benzyliden]-5-O-(p-toluolsulfonyl)-D-ribonsäure-
γ-lacton (84)

In einem 100 ml-Rundkolben mit Tropftrichter und Stickstoffballon wurden 11.81 g (50.00 mmol) 2,3-O-[(R)-Benzyliden]-D-ribonsäure-γ-lacton (81 a) in 20 ml abs. Pyridin bei 0°C vorgelegt und mechanisch gerührt, während man eine Lösung von 13.35 g (70.00 mmol) p-Toluolsulfochlorid in 25 ml abs. Glyme/Diethylether (3:2) zutropfen ließ. Durch rasches Ausfallen eines farblosen Niederschlags (Pyridiniumhydrogenchlorid) entstand eine Suspension, die dann 21 Stunden bei 0°C magnetisch gerührt wurde. Dann nahm man den Ansatz in 480 ml Essigester auf und schüttelte die organische Phase einmal mit 125 ml mit Kochsalz gesättigter Salzsäure (2 n) und einmal mit 125 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung aus. Die Essigesterphase ergab nach Trocknen mit Magnesiumsulfat, Filtrieren und Eindampfen im Vakuum 19.34 g hellbeiges, kristallines Rohprodukt, das man nach Trocknen im Hochvakuum aus 90 ml tert.-Butylmethylether/Toluol (2:1) umkristallisierte. Dazu wurde das Rohprodukt zunächst in heißem Toluol gelöst und anschließend der Ether zugegeben. Die erste Kristallfraktion lieferte 12.87 g Produkt 84, die zweite weitere 3.08 g, so daß eine Gesamtausbeute von 15.95 g (82 %) erzielt wurde.

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.57$

UV-aktiv

Schmp. 118 - 120°C (tert.-Butylmethylether/Toluol)

$[\alpha]_D^{20} = -10.9$ ($c = 2.37$ in Methylenchlorid)

IR (KBr): $\nu = 1780 \text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1596 (C=C_{arom.}), 1400, 1360 (SO₂-O), 1193, 1183, 1175 (SO₂-O), 1092, 1050, 934, 739, 553.

UV (CH₃CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 225 nm (4.066), 256 (3.015), 261 (3.056), 267 (3.008), 273 (2.882).

¹H NMR (CD₃CN): $\delta = 2.42$ (s, 3 H, CH₃), 4.29 (d, J = 3 Hz, 2 H, CH₂), 4.84 (t, J = 3 Hz, 1 H, CH₂CH), 4.84 (s, 2 H, CHCHC=O), 5.92 (s, 1 H, CHC₆H₅), 7.33 (s, 5 H, Aryl-H), 7.41 u. 7.76 (AA'BB', 'J' = 8 Hz, 4 H, Aryl-H).

C₁₉H₁₈O₇S (390.41)

ber. C 58.45 H 4.65 S 8.21

gef. C 58.69 H 4.69 S 8.26

17.3.4. (-)-2,3-O-[(R)-Benzyliden]-5-chlor-5-desoxy-D-ribonsäure-
γ-lacton (83)

In einem 25 ml-Schlenkkolben mit Septum und Stickstoffballon wurden 2.36 g (10.0 mmol) 2,3-O-(R)-Benzylidenverbindung 81 a und 0.89 g (13.0 mmol) Imidazol in 10 ml abs. DMF gelöst und bei 0°C unter magnetischem Rühren mittels einer Spritze tropfenweise mit einer Lösung von 2.29 g (12.0 mmol) p-Toluolsulfonylchlorid in 3 ml abs. DMF versetzt. Nach einer Stunde wurde das Kühlbad entfernt und die blaßgelbe

Lösung 18 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Dann nahm man den Ansatz in 100 ml Essigester auf und schüttelte einmal mit 25 ml verdünnter Salzsäure und zweimal mit je 25 ml konzentrierter Kochsalzlösung aus, trocknete die organische Phase über Magnesiumsulfat, filtrierte und dampfte sie im Vakuum ein. Das Rohprodukt fiel dabei als Festkörper an, dessen ^1H NMR-Spektrum keine Signale aromatischer Protonen aufwies. Nach dem Trocknen im Hochvakuum kristallisierte man die farblose Kristallmasse (2.35 g) aus 23 ml siedendem Toluol um. Man erhielt in der ersten Kristallfraktion 1.62 g Produkt (83). Nach Eindampfen der Mutterlauge im Vakuum blieben 0.72 g Festkörper zurück, dessen Umkristallisation aus 7.2 ml siedendem Isopropanol noch weitere 0.40 g Reinsubstanz lieferte. Die Gesamtausbeute betrug 2.02 g (79%).

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.57$

Anfärbung mit KMnO_4 (1 %ige Lösung in 2 n H_2SO_4)

Schmp. $154 - 155.5^\circ\text{C}$ (Isopropanol)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.91$ ($c = 1.99$ in DMF)

IR (KBr): $\nu = 1790\text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1739, 1461, 1398, 1356, 1220, 1176, 1157, 1113, 1102, 1076, 1010, 974, 960, 936, 763, 667, 674.

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 203 nm (3.936), 250 (2.449), 256 (2.538), 260 (2.552), 267 (2.443).

^1H NMR (CD_3CN): $\delta = 3.92$ (d, $J = 3\text{ Hz}$, 2 H, CH_2), 4.81 - 5.07 (m, 3 H,

$\underline{\text{CHCHCH}}$), 5.95 (s, 1 H, $\underline{\text{CHC}}_6\text{H}_5$), 7.41 (s, 5 H, Aryl-H).

MS (70 eV): m/z (%) = 256 (33, M^+), 254 (98, M^+), 105 (100, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}=\text{O}^+$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClO}_4$ (254.67)

ber. C 56.60 H 4.35

gef. C 56.61 H 4.31

17.3.5. (+)-5-O-(p-Toluolsulfonyl)-D-ribonsäure- γ -lacton (80)

In einem 250 ml Rundkolben wurden 6.04 g (15.5 mmol) Benzylidenverbindung 84 in 60 ml Essigester/Ethanol (2:1) gelöst, mit 0.60 g Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) versetzt und an eine Hydrierapparatur angeschlossen. Die Apparatur wurde zunächst gründlich mit Stickstoff, dann mit Wasserstoff gespült und an ein kalibriertes Wasserstoffvorratsgefäß angeschlossen. Die Hydrierung fand unter kräftigem magnetischem Rühren statt und dauerte 18 Stunden; dann war durch Dünnschichtchromatographie kein Edukt mehr nachweisbar. Der gemessene Wasserstoffverbrauch von 700 ml Wasserstoffgas entsprach dem theoretischen Wert von 694 ml (2 Moläquivalente H_2 bzgl. eingesetztem Edukt). Nach beendeter Reaktion spülte man die Apparatur wieder gründlich mit Stickstoff, nahm das Reaktionsgefäß ab, schüttete den Kolbeninhalt in eine Nutsche mit Filtrierhilfsstoff (Celite^R) und saugte den Katalysator ab. Man spülte mit THF nach und dampfte das fast farblose Filtrat im Vakuum ein. Das zurückbleibende, gelbliche Öl kristallisierte beim Trocknen im Hochvakuum aus und ergab 4.69 g Rohprodukt. Dieses wurde aus 18.8 ml

siedendem Ethylenchlorid umkristallisiert und man erhielt 4.28 g (91 %) des Diols 84 in farblosen, feinen Kristallnadeln.

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.19$

Anfärbung mit KMnO_4 (1 %ige Lösung in 2 n H_2SO_4)

Schmp. $108 - 110^\circ\text{C}$ (Ethylenchlorid)

$[\alpha]_D^{20} = 34.7$ ($c = 1.06$ in DMF)

IR (KBr): $\nu = 3448 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 1775 (C=O), 1595 (C=C_{anom.}), 1378 (SO_2 -O), 1250, 1191, 1174 (SO_2 -O), 1144, 1096, 1069, 989, 968, 921, 852, 734, 663, 554.

UV (Dioxan): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 225 (4.054), 262 (2.783), 266 (2.788), 272 (2.756).

^1H NMR (CD_3CN): $\delta = 2.44$ (s, 3 H, CH_3), 3.58 - 3.96 (m, 2 H, OH), 4.05 - 4.51 (m, 5 H, Alkyl-H), 7.41 u. 7.74 (AA'BB', 'J' = 8.5 Hz, 4 H, Aryl-H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{S}$ (302.30)

ber. C 47.68 H 4.67 S 10.61

gef. C 47.40 H 4.53 S 10.61

17.3.6. (S)-(+)-3-(p-Toluolsulfonyloxy)-1,2-propandiol (10 a)

In einem 250 ml-Rundkolben mit Tropftrichter und Stickstoffballon wurden 7.92 g (26.2 mmol) 5-O-(p-Toluolsulfonyl)-D-ribonsäure- γ -lacton (80) in 53 ml abs. THF unter Rühren bei Raumtemperatur gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann ließ man eine Lösung von 6.27 g (27.5 mmol) Perjodsäure in 55 ml THF langsam zutropfen; dabei entstand ein farbloser Niederschlag (HJO_3). Anschließend wurde das Kühlbad entfernt und die Suspension noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Den Niederschlag saugte man über eine Stickstoffnutsche mit Filtrierhilfsstoff (Celite^R) ab, wusch mit etwas THF nach, dampfte das Filtrat im Vakuum auf etwa 30 ml ein und versetzte es mit 2 ml Wasser. Nach Kühlen auf 0°C gab man zu der gelblichen Lösung 1.98 g (52.4 mmol) Natriumborhydrid in kleinen Portionen und rührte den Kolbeninhalt noch eine Stunde bei Raumtemperatur weiter. Nach per Dünnschichtchromatographie bestätigter vollständiger Umsetzung säuerte man die Suspension - es war ein farbloser Niederschlag ausgefallen - mit verdünnter Salzsäure (2 n) bis pH = 5 an und dampfte im Vakuum ein. Es blieb ein fester Rückstand zurück, den man in 100 ml Essigester aufnahm und mit 30 ml konzentrierter Natriumchloridlösung wusch. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der ölige Rückstand erstarrte wachsig beim Trocknen im Hochvakuum und ergab 5.49 g Rohprodukt, das aus 22 ml siedendem tert.-Butylmethylether umkristallisiert wurde. Man erhielt mit der ersten Kristallfraktion 4.03 g (S)-Glycerintosylat (10 a), der Rückstand nach Eindampfen der Mutterlauge im Vakuum (1.29 g) ergab beim Umkristallisieren aus 4 ml tert.-Butylmethylether weitere 0.46 g Produkt. Die Gesamtausbeute betrug 4.49 g (70 %).

Bei Ansätzen gleicher Größenordnung ließen sich durch Säulenchromatographie des Rohprodukts (30 g Kieselgel/1 g Substanz; Fließmittel: Toluol/Essigester (2:1)) Ausbeuten bis zu 82 % erzielen. Dabei wurde der nach der Reduktion durch Eindampfen erhaltene feste Rückstand in Essigester aufgeschlämmt, filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeengt und auf die Säule aufgetragen.

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.11$

UV-aktiv, Anfärbung mit KMnO_4 (1 %ige Lösung in 2 n H_2SO_4)

Schmp. 56 - 58°C (tert.-Butylmethylether)

$[\alpha]_D^{20} = 10.3$ ($c = 5.00$ in Methanol)

IR (KBr): $\nu = 3416 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2927 (CH_2), 1599 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom.}}$), 1356 ($\text{SO}_2\text{-O}$), 1192, 1179 ($\text{SO}_2\text{-O}$), 1115, 1097, 1063, 989, 933, 823, 816, 667, 574, 556.

UV (Dioxan): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 225 nm (4.058), 255 (2.695), 262 (2.787), 267 (2.759), 273 (2.700).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.41$ (s, 3 H, CH_3), 3.50 - 4.14 (m, 5 H, CH_2CHCH_2), 7.31 u. 7.76 (AA'BB', 'J' = 8 Hz, 4 H, Aryl-H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$ (246.28)

ber. C 48.77 H 5.73 S 13.01

gef. C 48.76 H 5.71 S 13.11

17.3.7. (S)-(+)-2,3-Bis[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-
1-propanol-p-toluolsulfonat (53 a)

Unter den in 3.5. beschriebenen Bedingungen wurden 24.63 g (0.100 mol) (S)-Glycerintosylat 10 a, 33.16 g (0.220 mol) tert.-Butyl-dimethylsilylchlorid und 40.85 g (0.600 mol) Imidazol in 100 ml abs. DMF miteinander zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte durch Säulenchromatographie über 500 g Kieselgel mit je 2.0 l Petrolether/Essigester (99:1) und (95:5). Das Produkt war in 4 der 500 ml-Fractionen enthalten. Nach Abziehen des Lösungsmittels am Vakuumrotationsverdampfer und Trocken im Hochvakuum resultierten 45.56 g (96 %) farbloses Öl, das nach achtwöchiger Aufbewahrung bei -30°C auszukristallisieren begann.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 13.2 \quad (c = 3.2 \text{ in Methylenchlorid})$$
$$12.0 \quad (c = 2.5 \text{ in Tetrachlorkohlenstoff})$$

übrige analytische Daten: siehe 14.5.

17.3.8. (S)-(-)-2,3-Bis(2,2-dimethylpropionyloxy) -1-propanol-
p-toluolsulfonat (54 a)

Unter den in 3.6. beschriebenen Bedingungen wurden 0.53 g (2.14 mmol) (S)-Glycerintosylat 10 a in 0.9 ml abs. Pyridin und 0.57 g (4.70 mmol) Pivaloylchlorid in 1.3 ml abs. Diethylether miteinander umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhielt man 0.8 g öliges Rohprodukt, das durch Säulen-

chromatographie über wenig Kieselgel (4.0 g) mit Petrolether/Essigester (10:1) vorgereinigt und nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum aus Hexan umkristallisiert wurde. Man erhielt 0.45 g (51 %) farblose Kristalle.

Schmp. 50 - 52°C (Hexan)

$[\alpha]_D^{20} = -9.9$ ($c = 1.87$ in Methylenchlorid)

Übrige analytische Daten: siehe 14.6.

18. (S)-Glycerin-p-toluolsulfonat (10 a) aus α -Methyl-D-glucopyranosid

18.1. 6-O-(p-Toluolsulfonyl)- α -methyl-D-glucopyranosid (87)

In einem 1 l-Kolben mit Tropftrichter und Trockenrohr (Calciumchlorid-füllung) wurden 60.00 g (0.309 mol) α -Methyl-D-glucopyranosid in 540 ml abs. Pyridin gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu ließ man unter magnetischem Rühren eine Lösung von 63.00 g (0.330 mol) p-Toluolsulfonylchlorid in 150 ml abs. Pyridin innerhalb von 2 1/2 Stunden zutropfen. Es entstand eine gelbe Lösung, die 48 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt wurde. Dann destillierte man das Lösungsmittel im Hochvakuum in eine mit Trockeneis/Aceton gekühlte Vorlage ab, nahm den viskosen Rückstand in 1.5 l Essigester auf, schüttelte zweimal mit je 90 ml gesättigter Kaliumhydrogensulfatlösung, die auch noch mit Kochsalz gesättigt war, aus und extrahierte die wässrige Phase

ihrerseits mit zweimal 250 ml Essigester. Nach Vereinigung der organischen Phasen und Abziehen des Essigesters im Vakuum blieb ein gelber Sirup zurück, der bei 40°C bis zur Gewichtskonstanz im Hochvakuum getrocknet wurde. Man erhielt einen fast farblosen Schaum (84 g), den man aus 600 ml heißem Toluol umkristallisierte. Nach Absaugen und zweitägigem Trocknen über Paraffinschnitzeln im evakuierten Exsikkator lagen 69.10 g kristallines Produkt vor, das jedoch lt. Dünnschichtchromatogramm noch verunreinigt war. Es wurde daher in 2.1 l 55°C warmes Wasser eingerührt, wobei sich die Substanz größtenteils löste, teilweise aber nur emulgierte oder in öligen Schlieren an der Gefäßwand haften blieb. Die öligen Bestandteile (lt. ^1H NMR-Spektrum hauptsächlich Ditosylierungsprodukt) konnten durch Rühren mit 17 g grobkörniger Aktivkohle und Filtrieren der warmen Lösung über eine Glasfilternutsche mit Filtrierhilfsstoff (Celite^R) gebunden werden. Aus dem Filtrat kristallisierte beim langsamen Abkühlen auf 0°C innerhalb von 24 Stunden das Produkt 87 in groben Nadeln aus. Nach Absaugen und mehrtägigem Trocknen über Phosphorpentoxid erhielt man 39.24 g Tosylat 87 in wasserfreier Form. Die nach Eindampfen der Mutterlauge auf ein Volumen von 90 ml gewonnene zweite Kristallfraktion lieferte weitere 5.71 g Produkt, so daß eine Gesamtausbeute von 44.95 g (42 %) erzielt wurde (Lit.⁷³ 55 %).

DC (Essigester): $R_f = 0.21$

UV-aktiv

Schmp. 103 - 104.5°C (Ethylenchlorid), Lit.⁷³ 124°C

$[\alpha]_D^{20} = 99.7$ ($c = 2.13$ in Ethanol), Lit.⁷³ $[\alpha]_D^{20} = 98.5$ (in Ethanol)

IR (KBr): $\nu = 3411 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2923 (CH_3 , CH_2), 1599 ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom.}}$), 1448, 1400, 1361 (SO_2-O), 1177 (SO_2-O), 1147, 1097, 1019, 933, 833, 815, 668, 555.

UV (Dioxan): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 214 nm (4.174), 257 (2.764), 261 (2.854), 267 (2.843), 272 (2.806).

^1H NMR (CD_3CN): $\delta = 2.43$ (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 3.03 – 3.75 (m, 4 H, Pyranyl-H), 3.26 (s, 3 H, CH_3O), 4.13 – 4.28 (m, 2 H, CH_2), 4.56 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, OCHO), 7.41 – 7.77 (AA'BB', ' J ' = 8 Hz, 4 H, Aryl-H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{S}$ (348.34)

ber. C 48.27 H 5.79 S 9.20

gef. C 48.10 H 5.70 S 9.13

18.2. (S)-(+)-3-(p-Toluolsulfonyloxy)-1,2-propandiol (10 a)

In einem 2 l-Kolben mit Stickstoffballon wurden 64.47 g (301.4 mmol) Natriumperiodat in 500 ml Wasser unter Zusatz von möglichst wenig Eisessig (15.8 ml) gelöst und unter Rühren mit 50.00 g (143.5 mmol) Glucosid 87 versetzt. Nach 5 Minuten entstand eine klare Lösung, die sich jedoch nach einer Stunde durch Bildung eines farblosen Niederschlags (Natriumjodat) trübte. Nach 24 Stunden neutralisierte man die Suspension unter Eiskühlung durch Zutropfen von gesättigter Kaliumhydrogencarbonatlösung und extrahierte die wässrige Phase mit drei Portionen à 500 ml Essigester. Die organische Phase wurde im Vakuum eingedampft und der

semikristalline, gelbliche Rückstand in 300 ml 85 %igem, wässrigem Ethanol aufgenommen. In die auf 0°C gekühlte Lösung trug man unter Rühren portionsweise 7.63 g (201.8 mmol) Natriumborhydrid ein, wonach rasch ein farbloser Feststoff (Borsäure) ausfiel. Man ließ die Suspension 3 Stunden bei Raumtemperatur weiterrühren, kühlte sie auf 0°C , tropfte unter magnetischem Rühren 500 ml verdünnte Salzsäure (2 n) zu und ließ die dabei entstandene, klare Lösung über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Dann neutralisierte man die Lösung unter Eiskühlung mit gesättigter Kaliumhydrogencarbonatlösung und extrahierte sie dreimal mit je 300 ml Essigester. Die gesammelten organischen Phasen wurden nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Filtrieren eingedampft und durch chromatographische Filtration über 50 g Kieselgel mit 1 l Essigester/Toluol (2:1) von polaren Verunreinigungen befreit. Nach Eindampfen der Produktfraktionen im Vakuum erhielt man zunächst ein bräunliches Öl, das nach längerem Trocknen am Hochvakuum 30.6 g wachsartigen Feststoff ergab. Nach Umkristallisieren aus 40 ml tert.-Butylmethylether erhielt man in einer Fraktion 14.70 g (42 %) (S)-Glycerintosylat (10 a).

Zwischenprodukt nach der Malapradespaltung (Dialdehyd 88)

DC (Essigester): $R_f = 0.63$

UV-aktiv, Anfärbung mit KMnO_4 (1 %ige Lösung in KMnO_4)

Zwischenprodukt nach der Reduktion: (S)- 2-[[[(S)-2-Hydroxy-1-methoxyethyl]oxy]-1,3-propandiol-mono(p-toluolsulfonat) (89)

DC (Essigester): $R_f = 0.37$

UV-aktiv, Anfärbung mit KMnO_4 (1 %ige Lösung in 2 n H_2SO_4)

$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN): δ = 2.41 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.95 (s, 3 H, CH_3O), 3.17 - 4.60 (m, 10 H, CH , OH), 7.38 u. 7.76 (AA'BB', 'J' = 8 Hz, 4 H, Aryl-H).

Endprodukt (10 a): analytische Daten: siehe 17.3.6.

19. (S)- α -Monochlorhydrin (91) aus D-Ribonsäure- γ -lacton

19.1. (-)-5-Chlor-5-desoxy-2,3-O-isopropyliden-D-ribonsäure- γ -lacton (90)

In einem 250 ml-Rundkolben mit Stickstoffballon wurden zu 9.29 ml (8.77 g 120 mmol) abs. DMF unter Rühren bei 30°C Badtemperatur 8.73 ml (14.3 g, 120 mmol) Thionylchlorid gegeben. Um das bei der Reaktion freiwerdende Schwefeldioxid zu entfernen, schloß man den Kolben nach 20 Minuten Reaktionszeit mit zwischengeschaltetem Trockenrohr (Calciumchloridfüllung) an die Wasserstrahlpumpe an. Als der Kolbeninhalt zu kristallisieren begann, belüftete man mit Stickstoff und gab über einen Tropftrichter mit aufgesetztem Stickstoffballon unter Rühren langsam eine Lösung von 18.82 g (100 mmol) 2,3-O-Isopropyliden-D-ribonsäure- γ -lacton in 90.7 ml abs.

DMF zu. Nach 15 Stunden Rühren bei Raumtemperatur nahm man die inzwischen braun gefärbte Lösung in in 500 ml Essigester auf und schüttelte je einmal mit 100 ml konzentrierter Kochsalzlösung, 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals mit 100 ml Natriumchloridlösung aus. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat, Filtrieren, Eindampfen im Vakuum und Trocknen im Hochvakuum erhielt man 20.0 g gelbes, pulveriges Rohprodukt, dessen Umkristallisation aus 60 ml Ethanol/Wasser (1:1) gelang. Nach Absaugen und Trocknen fielen 18.56 g (90 %)

leicht bräunliche Kristallblättchen an, die im Hochvakuum bei 60°C bemerkenswert leicht sublimierten.

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.67$

Anfärbung mit KMnO_4 (1 %ige Lösung in 2 n H_2SO_4)

Schmp. 97 - 99°C (subl.)

$[\alpha]_D^{20} = -52.2$ (c = 1.99 in Methylenchlorid)

IR (KBr): $\nu = 3429 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2990 (CH_3 , CH_2), 1780 (C=O), 1387, 1354, 1282, 1276, 1241, 1215, 1183, 1077, 1066, 1036, 985, 950, 875, 858, 668.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN): $\delta = 1.36$ (s, 3 H, CH_3), 1.42 (s, 3 H, CH_3), 3.89 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2), 4.75 - 4.99 (m, 3 H, CHCHCHC=O).

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClO}_4$ (206.63)

ber. C 46.50 H 5.37

gef. C 46.76 H 5.30

19.2. (-)-5-Chlor-5-desoxy-D-ribonsäure- γ -lacton (91)

15.50 g (75.01 mmol) Isopropylidenverbindung 90 wurde in 150 ml Essigsäure/Wasser (4:1) gelöst und 2 1/2 Stunden unter Rückfluß gekocht, bis lt. Dünnschichtchromatogramm das Ketal vollständig hydrolysiert war. Dann wurde die wässrige Essigsäure im Vakuum abgezogen und der bräun-

liche, kristalline Rückstand mehrmals mit Toluol im Vakuum eingedampft, bis kein Essiggeruch mehr wahrnehmbar war. Zum Umkristallisieren versetzte man das Rohprodukt mit 30 ml Hexan, erhitzte auf Siedetemperatur und gab soviel Essigester zu, daß eine klare Lösung entstand. Beim langsamen Abkühlen bildeten sich farblose Nadeln; diese erste Kristallfraktion ergab 9.50 g Produkt (91). Nach Eindampfen der Mutterlauge und Umkristallisieren des Rückstandes aus 32 ml Essigester/Hexan (19:13) erhielt man weitere 0.97 g des Diols 91.
Gesamtausbeute: 10.47 g (84 %).

DC (Essigester): $R_f = 0.38$

Anfärbung mit KMnO_4 (1 %ige Lösung in 2 n H_2SO_4)

Schmp. $84 - 86^\circ\text{C}$ (Essigester/Hexan), Lit.⁷⁰ $86.5 - 87^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{20} = 18.8$ ($c = 0.95$ in H_2O), Lit.⁷⁰ $[\alpha]_D^{20} = 17.9$ ($c = 0.96$ in H_2O)

IR (KBr): $\nu = 3458 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 1767 (C=O), 1432, 1348, 1230, 1204, 1184, 1081, 1024, 989, 973, 951, 772, 756, 716.

^1H NMR (CD_3CN): $\delta = 3.98$ (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2), 3.92 - 4.68 (m, 5 H, CH, OH).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClO}_4$ (166.56)

ber. C 36.06 H 4.24

gef. C 36.29 H 4.30

19.3. (S)-(+)-3-Chlor-1,2-propandiol (92)

In einem 250 ml-Schlenkkolben mit Tropftrichter und Stickstoffballon wurden 8.33 g (50.0 mmol) 5-Chlor-5-desoxy-D-ribonsäure- γ -lacton (91) in 100 ml THF unter Rühren bei 0°C vorgelegt. Dazu ließ man innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 11.97 g (52.5 mmol) Perjodsäure in 100 ml THF zutropfen; dabei entstand ein farbloser Niederschlag (HIO_3). Man entfernte das Kühlbad und ließ die Suspension noch eine Stunde bei Raumtemperatur rühren. Den Niederschlag saugte man unter Stickstoff über eine Nutsche mit Filtrierhilfsstoff (Celite^R) ab, wusch mit etwas THF nach, dampfte das Filtrat im Vakuum auf ca 100 ml ein und versetzte es mit 7.5 ml Wasser. Nach Kühlen auf 0°C gab man 3.78 g (100 mmol) Natriumborhydrid zu der Lösung und rührte diese noch 1 1/2 Stunden bei Raumtemperatur weiter. Nach dünnschichtchromatographisch bestätigter Umsetzung säuerte man die Suspension - es war ein farbloser Niederschlag (Borsäure) ausgefallen - mit verdünnter Salzsäure (2 n) bis pH = 5 an, wobei wieder eine klare Lösung entstand. Diese dampfte man im Vakuum ein, schlämmte den festen Rückstand mit Essigester auf, filtrierte und trocknete das Filtrat über Magnesiumsulfat. Nach vorsichtigen Abziehen des Lösungsmittels am Vakuumrotationsverdampfer bei niedriger Badtemperatur (30°C) blieb ein hellbraunes Öl zurück. Frühere Versuche, das Rohprodukt durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum zu reinigen, waren gescheitert. Deshalb chromatographierte man das rohe Monochlorhydrin (92) über 120 g Kieselgel mit Essigester als Fließmittel. Das Eluat wurde in 40 ml Fraktionen aufgefangen, Nr. 9 - 26 enthielten das Produkt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum bei 30°C Badtemperatur und Trocknen im Hochvakuum fiel das Produkt als gelbliche Flüssigkeit (4,48 g, 81 %) an.

DC (Essigester): $R_f = 0.31$

Anfärbung mit KMnO_4 (1 %ige Lösung in 2 n H_2SO_4)

$[\alpha]_D^{20} = 8.0$ ($c = 1.70$ in H_2O), Lit.⁹⁵ $[\alpha]_D^{20} = 7.3$ ($c = 1.0$ in H_2O)

IR (Film): $\nu = 3354 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2959 u. 2885 (CH_3 , CH), 1432, 1103, 1076, 1038, 746, 667.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.49 - 4.47$ (m, 5 H, CH_2CHCH_2).

$\text{C}_3\text{H}_7\text{ClO}_2$ (110.54)

ber. C 32.60 H 6.38

gef. C 32.86 H 6.18

19.4. (S)-(+)-2,3-Bis[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-
1-Chlorpropan (93)

In einem 10 ml-Kölbchen mit aufgesetztem Stickstoffballon wurden 0.45 g (4.03 mmol) (S)-(+)-3-Chlor-1,2-propandiol (92), 1.34 g (8.90 mmol) tert.-Butyldimethylsilylchlorid, 1.81 g (26.60 mmol) Imidazol und 4 ml abs. DMF vereinigt 1 1/2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und zwei Tage lang bei 2°C aufbewahrt; dann war lt. Dünnschichtchromatogramm alles Edukt 92 zum Produkt 93 umgesetzt. Der gelbliche, etwas trübe Kolbeninhalt wurde in 30 ml Essigester aufgenommen und dreimal mit je 25 ml gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat, Filtrieren und Eindampfen im Vakuum chromatographierte

man den öligen Rückstand (1.35 g) über 13.5 g Kieselgel mit Toluol als Fließmittel. In den 13 ml-Fractionen 3 mit 5 war das Produkt rein enthalten. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum ohne Wärmezufuhr abgezogen. Es blieben 1.17 g (86 %) farblose Flüssigkeit zurück, die, um das Produkt (93) analysenrein zu erhalten, noch einer Vakuumdestillation (Badtemperatur 80 - 120°C/0.02 mbar) unterworfen wurde.

DC (Toluol): $R_f = 0.72$

Anfärbung mit KMnO_4 (1 %ige Lösung in 2 n H_2SO_4)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 13.2$ ($c = 1.92$ in Methylenchlorid)

IR (Film): $\nu = 2957 \text{ cm}^{-1}$ u. 2930 u. 2886 u. 2859 (CH_3 , CH_2), 1474, 1464, 1362, 1258, 1133, 1090 (SiO-C), 1077, 1006, 974, 940, 838 (SiO-C), 810, 777, 668.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.06$ (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (s, 18 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.32 - 4.03 (m, 5 H, CH_2CHCH_2).

$\text{C}_{15}\text{H}_{35}\text{ClO}_2\text{Si}$ (339.09)

ber. C 53.13 H 10.40

gef. C 53.39 H 10.35

20. (S)- α -Monobromhydrin (97 a) aus D-Ribonsäure- γ -lacton

20.1. Bromierung nach Einführung der Schutzgruppe

20.1.1. (-)-5-Brom-5-desoxy-2,3-O-isopropyliden-D-ribonsäure- γ -lacton (94)

In einem 100 ml-Rundkolben mit Stickstoffballon wurden zu 4.64 ml (4.39 g, 60.0 mmol) abs. DMF unter Rühren bei 0°C Badtemperatur 4.64 ml (12.47 g, 60.0 mmol) Thionylbromid gegeben. Man entfernte das Kühlbad und schloß den Kolben nach 20 Minuten Rühren mit zwischengeschaltetem Trockenrohr (Calciumchloridfüllung) an die Wasserstrahlpumpe an, um freiwerdendes Schwefeldioxid zu entfernen. Anschließend wurde der Kolben mit Stickstoff belüftet und über einen Tropftrichter mit aufgesetztem Stickstoffballon unter Rühren langsam eine Lösung von 9.41 g (50.0 mmol) Isopropylidenverbindung (78) in 45.5 ml abs. DMF zugegeben. Da lt. Dünnschichtchromatogramm die Reaktion nach 19 Stunden Rühren bei Raumtemperatur immer noch nicht vollständig abgelaufen war, wurde noch 1.00 ml (2.69 g, 12.9 mmol) Thionylbromid zugetropft und der Ansatz auf 60°C erwärmt. Als lt. Dünnschichtchromatographie keine Umsetzung mehr stattfand, nahm man die inzwischen sehr dunkle Reaktionslösung nach dem Abkühlen in 250 ml Essigester auf und schüttelte einmal mit 125 ml konzentrierter Natriumchloridlösung, einmal mit 125 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung aus, wusch die organische Phase mit zwei Portionen von je 50 ml Natriumchloridlösung neutral und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach Filtrieren und Eindampfen des Filtrats im Vakuum erhielt man 13.2 g gelbes, kristallines Rohprodukt. Als Lösungsmittel zum Umkristallisieren bewährten sich Ethanol/Wasser (9:1) und Essigester, aus dem sich das Pro-

dukt bei 2°C in rautenförmigen, fast farblosen Kristallen abschied.
Vier Kristallfraktionen ergaben insgesamt 8.14 g (65 %) der Brom-
verbindung 94. Das Produkt sublimierte im Hochvakuum bei 60°C eben-
so rasch wie die analoge Chlorverbindung 90.

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.56$

Anfärbung mit KMnO_4 (1 %ige Lösung in 2 n H_2SO_4)

Schmp. 83 - 85°C (subl.)

$[\alpha]_D^{20} = 35.0$ ($c = 2.26$ in Methylenchlorid)

IR (KBr): $\nu = 3052 \text{ cm}^{-1}$ (C=C-H), 2992 u. 2943 (CH_3 , CH_2), 1780 (C=O),
1387, 1384, 1351, 1281, 1249, 1215, 1179, 1170, 1076, 1061, 1025, 981,
946, 882, 865, 859, 547 (C-Br).

^1H NMR (CD_3CN): $\delta = 1.36$ (s, 3 H, CH_3), 1.41 (s, 3 H, CH_3), 3.70 (d,
 $J = 4 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2), 4.68 - 4.99 (m, 3 H, CHCHCHC=O).

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrO}_4$ (251.08)

ber. C 38.27 H 4.42

gef. C 38.32 H 4.32

20.1.2. (-)-2,3-O-[(R)-Benzyliden]-5-brom-5-desoxy-D-ribonsäure-

γ -lacton (96 a)

In einem 50 ml-Rundkolben mit Rückflußkühler und Stickstoffballon wurden 2.36 g (10.0 mmol) 2,3-O-Benzyliden-D-ribonsäure- γ -lacton (81 a) und 4.15 g (12.5 mmol) Tetrabrommethan in 20 ml abs. THF gelöst und unter Rühren bei 0°C mit 3.92 g (15.0 mmol) Triphenylphosphin versetzt. Nach Entfernen des Kühlbads ließ man die klare, gelbe Lösung 15 Stunden bei Raumtemperaturiterrühren, zog das Lösungsmittel im Vakuum ab, trocknete den viskosen, öligen Rückstand im Hochvakuum und nahm ihn in 10 ml Chloroform auf. Über Nacht kristallisierten 2.00 g farblose Polyeder aus; eine zweite Kristallfraktion lieferte weitere 0.25 g Produkt. Die Gesamtausbeute betrug 2.25 g (75 %) 96 a.

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.57$

UV-aktiv, Anfärbung mit KMnO_4 (1 %ige Lösung in 2 n H_2SO_4)

Schmp. 157 - 157.5°C (CHCl_3), Lit.⁷⁸ 157.5 - 159°C (Aceton)

$[\alpha]_D^{20} = -27.9$ (c = 2.17 in Aceton), Lit.⁷⁸ $[\alpha]_D^{20} = -26.5$ (c = 2.0 in Aceton)

IR (KBr): $\nu = 1788 \text{ cm}^{-1}$ (C=O), 1460, 1398, 1353, 1220, 1180, 1170, 11.12, 1102, 1075, 1040, 978, 955, 933, 921, 762, 667, 561.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN): $\delta = 3.76$ (d, J = 4 Hz, 2 H, CH_2), 4.83 - 5.13 (m; 3 H, CHCHCHC=O), 5.95 (s, 5 H, Aryl-H).

$C_{12}H_{11}BrO_4$ (299.12)

ber. C 48.19 H 3.71

gef. C 48.25 H 3.74

20.2. Bromierung und Einführung der 'Schutzgruppe'

20.2.1. (-)-5-Brom-5-desoxy-2,3-O-isopropyliden-D-ribonsäure- γ -lacton (94)

In einem 50 ml-Rundkolben mit Rückflußkühler und Stickstoffballon wurden in 20 ml wasserfreiem Acetonitril 4.15 g (12.5 mmol) Tetrabrommethan gelöst und 1.48 g (10.0 mmol) D-Ribonsäure- γ -lacton fein suspendiert. Unter Rühren gab man bei 0°C 3.93 g (15.0 mmol) Triphenylphosphin zu, wobei zunächst große Flocken in der sonst klaren Lösung koagulierten. Nach beendeter Phosphinzugabe lag wieder eine trübe Suspension vor, aus der jedoch beim anschließenden dreistündigen Rückflußkochen eine klare, gelbe Lösung entstand. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft, der zähviskose Rückstand in 10 ml Chloroform gelöst und ein Impfkristall von 95 zugegeben. Da auch nach mehrtägiger Aufbewahrung im Kühlschrank (2°C) das Bromierungsprodukt 95 nicht auskristallisierte, auch Etherzugabe nur eine Ölabscheidung bewirkte, dampfte man das Lösungsmittel wieder ab und trocknete das Rohprodukt im Vakuum. Aufgrund etwa gleicher R_f -Werte von Triphenylphosphin-oxid und 95 war auch keine chromatographische Trennung möglich. Deshalb versetzte man den Ansatz mit 10 ml abs. THF und 1.53 ml (1.30 g, 12.5 mmol) 2,2-Dimethoxypropan und kochte 10 h unter Rückfluß. Wieder wurde das freiwerdende Methanol mit Molekularsieb (4 Å) nach der in 6.2.1.

beschriebenen Methode gebunden. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der zähviskose Rückstand in 10 ml Chloroform aufgenommen und mit einem Impfkristall der Titelverbindung 94 versetzt. Da auch diesmal keine Krisallisation eintrat, zog man das Lösungsmittel im Vakuum ab und chromatographierte den Rückstand über 75 g Kieselgel mit Toluol/Essigester (2:1). Das Produkt war in den 40 ml-Fractionen Nr. 5 mit 7 enthalten. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Trocknen im Vakuum erhielt man 2.02 g (80 %) fast farblose Kristalle.

analytische Daten: siehe 17.2.1.

20.2.2. (-)-2,3-O-[(R)-Benzyliden]-5-brom-5-desoxy-D-ribonsäure-
γ-lacton (96 a)

In einem 50 ml Rundkolben mit Rückflußkühler und Stickstoffballon wurden in 30 ml abs. THF 1.48 g (10.0 mmol) D-Ribonsäure-γ-lacton und 4.15 g (12.5 mmol) Tetrabrommethan gelöst und bei 0°C mit 3.93 g (15.0 mmol) Triphenylphosphin versetzt, daraufhin bei Raumtemperatur weitergerührt. Dabei färbte sich die Lösung rot und ein farbloser Niederschlag fiel aus, der sich jedoch nach 5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wieder auflöste. Man destillierte aus der roten Lösung 20 ml THF ab, versetzte sie mit 2.25 ml (2.28 g, 15.0 mmol) Benzaldehyddimethylacetal und kochte sie 9 Stunden lang unter Rückfluß. Das bei der Reaktion freiwerdende Methanol wurde wie in 17.3.2. beschrieben über Molekularsieb gebunden. Nach dem Abkühlen zog man das Lösungsmittel im Vakuum ab, trocknete den hochviskosen Rückstand im Vakuum und nahm ihn in 10 ml Chloroform auf. Über

Nacht kristallisierte im Kühlschrank klebriges Kristallmaterial aus, das, nochmals aus 7.5 ml CHCl_3 umkristallisiert, 1.31 g (44 %) farblose Polyeder 96 a ergab.

analytische Daten: siehe 20.1.2.

20.3. (+)-5-Brom-5-desoxy-D-ribonsäure- γ -lacton (95)

20.3.1. Darstellung aus (-)-5-Brom-5-desoxy-2,3-O-isopropyliden-D-ribonsäure- γ -lacton (94)

0.33 g (1.31 mmol) Isopropylidenderivat 94 wurden in 2,6 ml 80 %iger, wässriger Essigsäure 4 2/3 Stunden unter Rückfluß gekocht, bis lt. Dünnschichtchromatogramm das Ketal vollständig hydrolysiert war. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft, im Hochvakuum kurz getrocknet und der beige, kristalline Rückstand aus einem Gemisch von 1.3 ml Essigester und 0.4 ml Hexan umkristallisiert. Man erhielt in einer Kristallfraktion 0.19 g (69 %) farblose Nadeln.

DC (Essigester): $R_f = 0.43$

Anfärbung mit KMnO_4 (1 %ige Lösung in 2 n H_2SO_4)

Schmp. $104 - 106^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{20} = 5.8$ ($c = 0.92$ in H_2O)

IR (KBr): $\nu = 3464 \text{ cm}^{-1}$ u. 3281 (OH), 1773 (C=O), 1442, 1352, 1308, 1227, 1194, 1144, 1078, 1010, 968, 774, 744, 661 (C-Br).

$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN): $\delta = 3.58$ (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2), 3.76 (s, 2 H, OH), 4.19 - 4.34 (m, 1 H, CH_2CH), 4.44 - 4.65 (m, 2 H, CHCHCHC=O).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrO}_4$ (211.02)

ber. C 28.46 H 3.34

gef. C 28.72 H 3.31

20.3.2. Darstellung aus (-)-2,3-O-[(R)-Benzyliden]-5-Brom-5-desoxy-D-ribonsäure- γ -lacton (96 a)

0.652 g (2.18 mmol) Benzylidenderivat 96 a wurden in 10 ml 80 %iger, wässriger Essigsäure 2 1/2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man dampfte die Lösung im Vakuum ein, trocknete den Rückstand im Hochvakuum und kristallisierte ihn aus 3.0 ml Essigester/Hexan (2:1) um. Man erhielt in einer Kristallfraktion 0.33 g (72 %) farblose Nadeln.

analytische Daten: siehe 20.3.1.

20.4. (S)-3-Brom-1,2-propandiol (97 a)

In einem 50 ml-Kolben mit Tropftrichter und Stickstoffballon wurden 1.56 g (7.39 mmol) 5-Brom-5-desoxy-D-ribonsäure- γ -lacton 95 in 15 ml

THF unter Rühren bei 0°C vorgelegt. Dazu ließ man langsam eine Lösung von 1.77 g (7.76 mmol) Perjodsäure in 15 ml THF zutropfen; dabei entstand ein farbloser Niederschlag (Jodsäure). Man entfernte das Kühlbad, ließ die Suspension 2 1/2 Stunden bei Raumtemperatur weitererrühren, filtrierte sie unter Stickstoff über eine Nutsche mit Filtrierhilfsstoff (Celite^R) und engte das Filtrat auf etwa 10 ml ein. Die Lösung wurde nach Zugabe von 0.75 ml Wasser bei 0°C portionsweise mit 0.56 g (14.82 mmol) Natriumborhydrid versetzt und nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur mit 3.5 ml verdünnter Salzsäure (2 n) angesäuert. Nach Eindampfen, Extraktion des festen Rückstands mit Essigester und Einengen der filtrierten Lösung erfolgte Säulenchromatographie über wenig Kieselgel (6 g) mit Essigester. Die 5 ml-Fractionen Nr. 3 - 12 enthielten das Produkt und ergaben nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum 0.49 g (43 %) gelbliche Flüssigkeit (97 a).

DC (Essigester): $R_f = 0.30$

Anfärbung mit KMnO_4 (1 %ige Lösung mit 2 n H_2SO_4)

$[\alpha]_D^{20} = 0.0$ ($c = 0.96$ in H_2O), Lit.⁹⁶ : (R)-3-Brom-1,2-propandiol:

$[\alpha]_D^{20} = -0.9$ (in Substanz), $[\alpha]_D^{20} = -5.7$ ($c = 17$ in Ethanol).

IR (Film): $\nu = 3347 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2934 u. 2884 (CH_2), 1424, 13335, 1286, 1222, 1101, 1065, 1030, 933, 907, 884, 668 (C-Br)

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 3.39 - 4.18$ (m, 5 H, CH_2CHCH_2).

$C_3H_7BrO_2$ (155.00)

ber. C 23.25 H 4.55

gef. C 23.30 H 4.51

20.5. ($\pm$)-3-Brom-1,2-propandiol-bis(2,2-dimethylpropionat) (98)

Entsprechend dem in 14.6. beschriebenen Verfahren wurden 5.00 g (32.3 mmol) ($\pm$)-3-Brom-1,2-propandiol in 8.2 ml abs. Pyridin mit in 12.2 ml abs. Diethylether zugetropften 8.56 g (71.0 mmol) Pivaloylchlorid umgesetzt und aufgearbeitet. Das viskose, ölige Rohprodukt wurde über 120 g Kieselgel mit Toluol/Essigester (5:1) chromatographiert, das Eluat in 40 ml-Portionen aufgefangen. Die Titelverbindung 98 | war in Fraktion 5 - 8 enthalten und lag nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknen im Hochvakuum als farblose viskose Flüssigkeit in einer Menge von 6.42 g (62 %) vor.

DC (Toluol/Essigester (4:1)): $R_f = 0.42$

Sdp. 90°C/0.01 mbar

IR (Film): $\nu = 2957 \text{ cm}^{-1}$ u. 2936 u. 2909 u. 2862 (CH_3 , CH_2), 1739 (C=O), 1481, 1462, 1398, 1368, 1281, 1139, 1036.

$^1\text{H NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.17$ (s, 18 H, CH_3), 3.48 (d, 2 H, CH_2Br), 3.97 - 4.49 (m, 2 H, CH_2O), 4.96 - 5.27 (m, 1 H, CH).

$C_{13}H_{23}BrO_4$ (323.23)

ber. C 48.31 H 7.17

gef. C 48.62 H 7.28

21. Umsetzung von Malondialdehyd-Tetrabutylammoniumsalz (50)

21.1. zu (R)-(+)-3-[2,3-Bis[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]propoxy]-2-propenal (5 a)

21.1.1. mit (S)-2,3-Bis[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-1-propanol-benzolsulfonat (99)

In einem 10 ml-Rundkolben mit Stickstoffballon wurden 0.276 g (0.599 mmol) Benzolsulfonat 99 und 0.282 g (0.898 mmol) Malondialdehyd-Tetrabutylammoniumsalz (50) in 3.5 ml abs. DMF im 50°C warmen Ölbad gerührt, bis nach 13 Stunden dünnschichtchromatographisch kein Edukt 99 mehr nachweisbar war. Zur Aufarbeitung nahm man die tiefrote Lösung, die bei Reaktionsbeginn gelb war, in 25 ml Toluol auf, schüttelte dreimal mit je 25 ml halbkonzentrierter Kochsalzlösung aus, trocknete über Magnesiumsulfat und filtrierte das Trockenmittel ab. Nach Eindampfen des Filtrats im Vakuum wurde der dunkle, ölige Rückstand über eine kühlbare Säule bei 0°C über 9 g Kieselgel mit Pentan/Essigester-Gemischen steigender Polarität chromatographiert: 100 ml (95:5), 50 ml (10:1), 100 ml (4:1). Das Eluat wurde in 9 ml-Fractionen aufgefangen. Die Produktfractionen ergaben nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknen im Hochvakuum 0.171 g (76 %) gelbliches Öl.

$[\alpha]_D^{20} = 25.8$ ($c = 1.97$ in Tetrachlorkohlenstoff)

übrige analytische Daten: siehe 15.5.

21.1.2. mit (S)-2,3-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-
1-propanol-p-toluolsulfonat (53 a)

Unter den in 15.5. beschriebenen Bedingungen wurden 23.74 g (50.00 mmol) Tosylat 53 a und 23.51 g (75.00 mmol) Malondialdehyd-Tetra-butylammoniumsalz in 25 ml abs. DMF miteinander umgesetzt. Nach Aufarbeitung erfolgte Säulenchromatographie über 560 g Kieselgel, wobei die Polarität des Fließmittels wie folgt gesteigert wurde: 2.0 l Petrolether (niedrigsiedend), je 1.0 l Petrolether mit 5 %, 7.5 %, 10 %, 15 % und 2.0 l mit 20 % Essigesterzusatz. Das Eluat wurde in 500 ml-Fractionen aufgefangen, von denen Nr. 11 - 16 das Produkt enthielten. Die Ausbeute an 5 a betrug 14.62 g (78 %).

$[\alpha]_D^{20}$: siehe 21.1.1.

übrige analytische Daten: siehe 15.5.

21.1.3. mit (S)-2,3-Bis[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-
1-Chlorpropan (93)

In einem 10 ml-Rundkolben mit Stickstoffballon wurden 0.51 g (1.50 mmol)

Chlorid 93 und 0.94 g (3.00 mmol) Malondialdehyd-Tetrabutylammoniumsalz (50) in 1.5 ml abs. DMF 2 Stunden im 60°C warmen Ölbad gerührt. Da dünnschichtchromatographisch nur ein geringer Umsatz festgestellt wurde, steigerte man die Badtemperatur auf 70°C und erhöhte sie nach zweistündigem Rühren aufgrund der immer noch langsamen Reaktionsgeschwindigkeit auf 80°C. 6 Stunden später war die Lösung dunkelbraun verfärbt und aufgrund der im Dünnschichtchromatogramm festgestellten Bildung von Nebenprodukten wurde der Ansatz aufgearbeitet, obwohl noch Edukt 93 nachweisbar war. Die DMF-Lösung wurde in 45 ml Essigester aufgenommen, mit 25 ml halbkonzentrierter Natriumchloridlösung gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtrieren im Vakuum eingedampft. Den rotbraunen, öligen Rückstand chromatographierte man über 16.5 g Kieselgel zunächst mit reinem Petrolether (niedrigsiedend), dann mit 150 ml Petrolether/Essigester (9:1) und 100 ml (4:1). Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man von den 15 ml-Fractionen 12 - 16 0.09 g (17 %) Produkt 5a ; aus Fraction 11 konnten 0.19 g (39 %) Edukt 93 zurückgewonnen werden.

analytische Daten: siehe 15.5. und 21.1.1.

21.2. zu (R)-(-)-3-[[(E)-3-Oxo-1-propenyl]oxy]-1,2-propandiol-bis(2,2-dimethylpropionat) (57 a) bzw. zum Racemat (57)

21.2.1. mit (S)-(-)-2,3-Bis(2,2-dimethylpropionyloxy)-1-propanol-p-toluolsulfonat (54 a)

Unter den in 15.6. beschriebenen Bedingungen wurden 0.46 g (1.1 mmol)

Tosylat 54 a und 0.69 g (2.2 mmol) Malondialdehydsalz 50 in 0.5 ml abs. DMF miteinander zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung chromatographierte man das rote, ölige Rohprodukt über 10 g Kieselgel mit 200 ml Petrolether/Essigester (3:1) und gewann nach Vereinigung der 10 ml-Fractionen 2 - 8 und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum 0.23 g (67 %) Enolether 57 a.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.4 \text{ (c = 2.00 in Methylenchlorid)}$$

übrige analytische Daten: siehe 15.6.

21.2.2. mit (+)-3-Chlor-1,2-propandiol-bis(2,2-dimethylpropionat) (55)

In einem 10 ml-Rundkolben mit Stickstoffballon wurden 1.39 g (4.99 mmol) Chlorid 55 und 3.14 g (10.00 mmol) Malondialdehydsalz 50 in 25 ml abs. DMF 23 Stunden lang im 60°C warmen Ölbad gerührt. Dann wurde die dunkelbraune Lösung in 150 ml Essigester aufgenommen und dreimal mit je 75 ml halbgesättigter Natriumchloridlösung ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat, Filtrieren und Eindampfen des Filtrats im Vakuum chromatographierte man den dunklen, öligen Rückstand auf einer Säule mit 47 g Kieselgel unter Verwendung folgender Fließmittelsysteme: 250 Petrolether (niedrigsiedend), 500 ml Petrolether/Essigester (9:1), 200 ml (8:1), 100 ml (7:3), 300 ml (3:2). Von den Fractionen à 40 ml enthielten Nr. 29 - 33 das Produkt. Nach Abziehen des Lösungsmittel im Vakuum und Trocknen im Hochvakuum lagen 0.22 g (14 %) farbloses Öl (57) vor.

analytische Daten: siehe 15.6.

21.2.3. mit (+)-3-Brom-1,2-propandiol-bis(2,2-dimethylpropionat) (98)

In einem 25 ml-Rundkolben mit Stickstoffballon wurden 3.00 g (9.28 mmol) Bromid 98 und 6.40 g (20.41 mmol) Malondialdehydsalz 50 in 4.2 ml abs. DMF 18 Stunden lang bei 50°C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte entsprechend dem Vorgehen in 10.2.2. und ergab 2.9 g Rohprodukt, das über 90 g Kieselgel mit 600 ml Toluol/Essigester-Gemisch (3:1, 2:1, 1:1) chromatographiert wurde. Die 40 ml-Fractionen 16 - 37 enthielten das Produkt und ergaben nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum 1.68 g (58 %) farbloses Öl (57).

analytische Daten: siehe 15.6.

22. Darstellung und Hydrierung von (S)-Fecapentaen-12 (I a)

22.1. 1-[(R)-2,3-Bis[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]propoxy]-6-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-1,7,9-dodecatrien-4-in-3-ol (58 a)

Wie in 16.1.1. beschrieben wurden 4.41 g Acetylenderivat 38 in 6.0 ml abs. THF durch Zugabe von 23.01 ml (22.0 mmol) einer 0.96 m Lösung von frisch destilliertem (!) Bis(trimethylsilyl)-lithiumamid in abs. THF deprotoniert und mit 7.49 g (20.0 mmol) Aldehyd 5 a in 10 ml abs. THF versetzt. Nach beendeter Umsetzung und Aufarbeitung wurde das

ölige Rohprodukt bei -30°C über 350 g Florisil mit Pentan/Essigester-
gemischen steigender Polarität chromatographiert: 1050 ml (20:1),
1100 ml (10:1), 1200 ml (5:1), 1000 ml (2:1). Das Eluat wurde in 200 ml-
Fraktionen portioniert, von denen Nr. 6 mit 11 das Produkt enthielten.
Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknen im Hochvakuum
lagen 9.34 g (78 %) gelbliches Öl (58 a) vor.

analytische Daten: siehe 16.1.1.

22.2. (R)-1-[2,3-Bis[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]
propoxy]-1,3,5,7,9-dodecapentaen (8 a)

Wie in 16.1.2. beschrieben wurden 0.917 g (1.54 mmol) Alkinol 58 a in
8.0 ml abs. THF durch Zugabe einer 1.0 m Lösung von 0.234 g (6.16 mmol)
Lithiumaluminiumhydrid in abs. THF reduziert. Nach Aufarbeitung erhielt
man 0.741 g (ca 100 %) gelbes Rohprodukt.

analytische Daten: siehe 16.1.2.

22.3. (S)-(+)-3-Dodecyloxy-1,2-propandiol (100)

22.3.1. (S)-Fecapentaen-12 (I a) und katalytische Hydrierung zu 100

In einem 100 ml-Schlenkkolben mit Septum und Stickstoffballon wurden
0.46 g (0.96 mmol) chromatographierter Silylether 8 a in 40 ml abs.

THF bei 0°C magnetisch gerührt und tropfenweise mit 2.11 ml (2.11 mmol) Tetrabutylammoniumfluoridlösung versetzt. Dabei färbte sich die Reaktionslösung schwarz. Nach beendeter Fluoridzugabe entfernte man das Kühlbad, rührte eine Stunde bei Raumtemperatur weiter und arbeitete auf. Dazu wurde die Lösung in 75 ml Essigester aufgenommen und fünfmal mit jeweils 50 ml halbkonzentrierter Natriumchloridlösung ausgeschüttelt; dann erst blieb die wässrige Phase farblos. Die Essigesterphase wurde über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Dabei kristallisierte das rohe S-Fecapentaen-12 als hellbeiger Festkörper aus. (Nach Umkrist.: $[\alpha]_{578}^{20} = 9 \pm 1$ (c = 0.5 in DMSO)). Anschließend legte man in einer Mikrohydrierapparatur 50 mg Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) in 5 ml abs. THF vor und gab das Zwischenprodukt, gelöst in 15 ml abs. THF, mit einer Spritze durch ein Septum zu. Innerhalb von 1 1/2 Stunden wurden 115 cm³ Wasserstoffgas (5.13 mmol H₂-Gas) aufgenommen. Die Suspension wurde über eine Glasfilternutsche (G 4) mit Filtrierhilfsstoff (Celite^R) filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der ölige, fast farblose Rückstand kristallisierte beim Trocknen im Hochvakuum aus. Man erhielt 0.39 g Rohprodukt, das durch Chromatographie über 12 g Kieselgel mit 100 ml Essigester/Toluol (2:1) und 50 ml Essigester als Fließmittel gereinigt wurde. Die 10 ml-Fractionen 5-10 enthielten das Diol 100. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Trocknen im Hochvakuum fielen 0.21 g (84 %) der Titelverbindung 100 an. Durch einmaliges Umkristallisieren aus 4.0 ml Hexan erhielt man 0.14 g farblose Nadeln.

DC (Essigester): R_f = 0.29

Anfärbung mit KMnO₄ (1 %ige Lösung in 2 n H₂SO₄)

Schmp. 47 - 48°C (Hexan)

$[\alpha]_D^{20} = 1.9$ ($c = 3.42$ in Chloroform)

IR (KBr): $\nu = 3410 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2958 u. 2922 u. 2850 (CH_3 , CH_2), 1460, 1131, 1087, 1050.

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, $J = 5 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3), 1.03 - 1.78 (m, 20 H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$), 3.30 - 4.10 (m, 9 H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (260.42)

ber. C 69.18 H 12.39

gef. C 69.32 H 12.32

22.3.2. (R)-(-)-2,2-Dimethyl-4-[(dodecyloxy)methyl]-1,3-dioxolan (102)

In einem 25 ml-Rundkolben mit Rückflußkühler und Stickstoffballon wurden 0.68 g (5.00 mmol) (R)-2,2-Dimethyl-4-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan (v. Janssen) und 0.84 (7.50 mmol) Kalium-tert.-Butylat in 5.0 ml tert.-Butanol durch Rückflußkochen gelöst und mit 1.85 g (7.50 mmol) Dodecylbromid versetzt. Beim anschließenden Rückflußkochen über 15 Stunden fiel ein farbloser Niederschlag (KCl) aus. Zur Aufarbeitung nahm man die Suspension in 50 ml Essigester auf, schüttelte dreimal mit 20 ml konzentrierter Natriumchloridlösung aus, trocknete die organische Phase über Magnesiumsulfat und filtrierte vom Trockenmittel ab. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum chromatographierte man den öligen

Rückstand (1.8 g) über 75 g Kieselgel mit 900 ml Toluol und 300 ml Toluol/Essigester (4:1). Das Eluat wurde in 40 ml-Fractionen aufgeteilt, von denen Nr. 14 - 30 das Produkt enthielten. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknen im Hochvakuum fielen 1.21 g (81 %) farblose, viskose Flüssigkeit an.

DC (Toluol/Essigester (4:1)): $R_f = 0.46$

Anfärbung mit KMnO_4 (1 %ige Lösung in 2 n H_2SO_4)

$[\alpha]_D^{20} = -9.5$ ($c = 4.24$ in CHCl_3)

IR (Film): $\nu = 2987 \text{ cm}^{-1}$ u. 2936 u. 2854 (CH_3, CH_2), 1467, 1458, 1379, 1369, 1256, 1214, 1118, 1079, 1057, 848.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3CH_2), 1.05 - 1.71 (m, 20 H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$), 1.36 (s, 3 H, CH_3CCH_3), 1.42 (s, 3 H, CH_3CHCH_3), 3.27 - 4.38 (m, 7 H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_3$ (300.48)

ber. C 71.95 H 12.08

gef. C 72.43 H 12.13

22.3.3. Hydrolyse von 102 zu (S)-(-)-3-Dodecyloxy-1,2-propandiol (100)

1.00 g (3.33 mmol) Acetonid 102 wurden in 10 ml 80 %iger, wässriger Essigsäure 72 Stunden lang bei Raumtemperatur magnetisch gerührt. Dann

wurde die Essigsäure im Vakuum abgezogen, der ölige Rückstand mehrere Male nach Aufnehmen in Toluol im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum getrocknet, wobei das Rohprodukt auskristallisierte. Man erhielt 0.9 g (ca 100 %) Diol 100, das, aus 6 ml Hexan umkristallisiert, 0.65 (75 %) Produkt ergab.

Schmp. $49 - 51^{\circ}\text{C}$ (Hexan)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 2.5 \quad (c = 3.53 \text{ in Chloroform})$$

$\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_3$ (260.42)

ber. C 69.18 H 12.39

gef. C 69.48 H 12.24

Übrige analytische Daten: siehe 22.3.1.

23. Darstellung von (S)-Fecapenten-14 (II a)

23.1. (E,E)-2,4-Nonadienal (103)

Die Darstellung von 103 erfolgte exakt nach der Methode für die in 13.1. beschriebene (E,E)-2,4-Heptadienal-Synthese:

Eine Lösung von Ethylmagnesiumbromid (aus 24.31 g (1.00 mol) Magnesium und 108.97 g (1.00 mol) Ethylbromid) in 400 ml abs. THF wurde mit 82.10 g (1.00 mol) 1-Methoxy-1-buten-3-in in 500 ml abs. THF versetzt. Zu der Lösung des Acetylids gab man dann 71.78 g (0.83 mol)

Valeraldehyd in 170 ml abs. THF zu und reduzierte das Additionsprodukt nach Zugabe von 38.24 g (0.83 mol) abs. Ethanol mit 31.50 g (0.83 mol) Lithiumaluminiumhydrid. Anschließend erfolgte Hydrolyse mit 40 ml Essigester, 190 ml Wasser und 930 ml verdünnter Schwefelsäure (4.4 n). Nach weiterer Aufarbeitung wurde das Rohprodukt über eine Vigreuxkolonne im Wasserstrahlvakuum destilliert. Man erhielt 73.97 g (64 %) gelbliche, viskose Flüssigkeit.

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.64$

UV-aktiv

Sdp. 102 - 104°C/14 Torr

$^1\text{H NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.91$ (t, $J_{8,9} = 7$ Hz, 3 H, CH_3), 1.12 - 1.74 (m, 4 H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$), 2.05 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH=}$), 5.96 (dd, $J_{1,2} = 8$ Hz, $J_{2,3} = 15$ Hz, 1 H, CHCHO), 6.13 - 6.34 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH=CH}$), 6.80 - 7.22 (m, 1 H, CH=CH-CHO), 9.46 (d, $J_{1,2} = 8$ Hz, 1 H, CHO).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$ (138.21)

23.2. (E,E)-4,6-Undecadien-1-in-3-ol (104)

Analog der in 13.2. beschriebenen Darstellung von 28 wurde zunächst durch Zutropfen von 110 ml (0.275 mol) n-Buthyllithiumlösung (2.5 m Lösung in Hexan, v. Janssen) zu einem Überschuß an in 500 ml abs. THF gelösten Acetylen bei - 78°C Monolithiumacetylid hergestellt. Dieses wurde durch Zutropfen von 34.55 g (0.250 mol) 2,4-Nonadienal (103) in 75 ml abs. THF

und anschließende wässrige Aufarbeitung zur Titelverbindung 104 umgesetzt. Durch Destillation des Rohprodukts im Hochvakuum bei 140 - 180°C Badtemperatur über eine Vigreuxkolonne erhielt man 28.22 g (69 %) analysenreines Produkt als gelbliche Flüssigkeit, die im Tiefkühlschrank auskristallisierte.

DC (Toluol/Essigester (1:1)): $R_f = 0.60$

UV-aktiv

Schmp. -2°C

Sdp. 84 - 88°C/0.01 mbar

IR (Film): $\nu = 3302 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 3024 (C≡C-H), 2958 u. 2927 u. 2873 u. 2861 (CH₃, CH₂), 2117 (C≡C), 1659 (C=C_{konj.}), 1466, 1457, 1379, 1088, 987.

UV (Dioxan): λ_{max} (lg ϵ) = 232 nm (4.517).

¹H NMR (CCl₄): $\delta = 0.89$ (t, $J_{10,11} = 7 \text{ Hz}$, 3 H, CH₃), 1.08 - 1.61 (m, 4 H, (CH₂)₂CH₃), 1.86 - 2.28 (m, 2 H, CH₂CH=), 2.42 (d, $J_{1,3} = 2 \text{ Hz}$, 1 H, ≡CH), 4.78 (dd, $J_{1,3} = 2 \text{ Hz}$, $J_{3,4} = 6 \text{ Hz}$, CHOH), 5.28 - 6.48 (m, 4 H, =CH).

C₁₁H₁₆O (164.25)

ber. C 80.44 H 9.82

gef. C 80.40 H 9.75

23.3. 2-[[(E,E)-1-Ethynyl-2,4-nonadienyl]oxy]-tetrahydro-2H-pyran (105)

Nach der in 13.4. beschriebenen Methode wurden 10.00 g (60.9 mmol) 4,6-Undecadien-1-in-3-ol 104 und 6.66 g (79.1 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran in 25 ml abs. Methylenchlorid unter Katalyse von 0.23 g (0.91 mmol) Pyridinium-p-toluolsulfonat umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch über die bzgl. der Rohproduktauswaage (15.5 g) zwanzigfache Menge Kieselgel (300 g) mit Petrol-ether (niedrigsiedend) als Fließmittel gereinigt. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhielt man das Produkt 105 zu 13.44 g (89 %) als blaß-gelbe, viskose Flüssigkeit.

DC (Toluol): $R_f = 0.74$; 0.80 (2 diastereomere Enantiomerenpaare)

IR (Film): $\nu = 3311 \text{ cm}^{-1}$ (C≡C-H), 3025 (C=C-H), 2956 u. 2929 u. 2873 u. 2854 (CH_3, CH_2), 2119 (C≡C), 1660 (C=C_{konj.}), 1467, 1454, 1202, 1184, 1133, 1117, 1076, 1050, 1039, 987 ($\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 972, 906, 870, 655, 629.

UV (Dioxan): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 232 nm (4.516).

^1H NMR (CCl_4): $\delta = 0.90$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, CH_3), 1.12 - 1.85 (m, 10 H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.93 - 2.26 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 2.32 (d, $J = 2$ Hz, 1 H, $\equiv\text{CH}$), 3.25 - 3.95 (m, 2 H, CH_2O), 4.60 - 5.00 (m, 2 H, CHOTHP , OCHO), 5.23 - 6.49 (m, 4 H, $=\text{CH}$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (248.37)

ber. C 77.38 H 9.74

gef. C 77.02 H 9.75

23.4. 1-[(R)-2,3-Bis[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propoxy]-6-
 [(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-1,7,9-tetradecatrien-4-in-3-ol (106 a)

Entsprechend dem in 16.1.1. beschriebenen Verfahren wurden 4.587 g (18.47 mmol) Acetylderivat 105 in 5.4 ml absolutem THF durch Zugabe von 21.25 ml (20.32 mmol) einer 0.96 m Lösung von frisch destilliertem (!) Bis(trimethylsilyl)-lithiumamid in abs. THF in das Lithiumsalz überführt. Dieses wurde anschließend mit 6.920 g (18.47 mmol) Aldehyd 5 a in 9.2 ml abs. THF versetzt. Nach erfolgter Umsetzung und Aufarbeitung wurde das ölige Rohprodukt bei -30°C über 300 g Florisil mit Pentan/Essigester-Gemischen steigender Polarität chromatographiert: 1050 ml (20:1), 1100 ml (10:1), 1200 ml (5:1) und 1000 ml (2:1). Das Eluat wurde 200 ml-Fractionen aufgeteilt, von denen Nr. 7 - 15 das Produkt enthielten. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknen im Hochvakuum lagen 9.389 g (82 %) gelbliches Öl vor.

DC (Toluol): $R_f = 0.28$

UV-aktiv

IR (Film): $\nu = 3420 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 2956 u. 2929 u. 2857 (CH_3 , CH_2), 1653 ($\text{C}=\text{O}$), 1472, 1464, 1258 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1201, 1184, 1142, 1114, 1038 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1019, 1004 990 ($\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 836, 812, 778.

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 234 \text{ nm} (4.483)$.

^1H NMR (CCl_4): $\delta = 0.06$ (s, 12 H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.76 - 1.07 (m, 3 H, CH_3CH_2), 0.89 (s, 18 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.15 - 1.87 (m, 6 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3$), 1.92 - 2.31 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 3.33 - 4.02 (m, 7 H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3$, CH_2CHCH_2), 4.64 -

5.08 (m, 4 H, OCHO , $\text{CHC}=\text{CCH}$, $\text{O-CH}=\text{CH}$), 5.26 - 6.50 (m, 4 H, $\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CH})_2$),
6.60 (d, $J = 11$ Hz, 1 H, $\text{OCH}=\text{}$).

$\text{C}_{34}\text{H}_{62}\text{O}_6\text{Si}_2$ (623.03)

23.5. (R)-1-[2,3-Bis[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]propoxy]-
1,3,5,7,9-tetradecapentaen (107 a)

In einem 250 ml-Schlenk Kolben mit Septum und Stickstoffballon wurden 0.370 g (9.75 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml abs. THF bei -78°C vorgelegt und unter Rühren mittels einer Spritze mit 1.216 g (1.952 mmol) Acetylderivat 106 a in 10 ml abs. THF versetzt. Die weitere Reaktionsdurchführung und die Aufarbeitung erfolgte wie in 16.1.2. beschrieben. Man isolierte 1.028 g (ca 100 %) gelbes Rohprodukt, von dem 0.277 g wie in 16.1.3. beschrieben chromatographiert wurden und 0.751 g ohne weitere Reinigung für die Darstellung von (S)-Fecapentaen-14 (II a) eingesetzt wurden.

DC (Toluol): $R_f = 0.72$

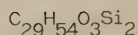
UV-aktiv

IR (Film): $\nu = 3014\text{ cm}^{-1}$ ($\text{C}=\text{C-H}$), 2956 u. 2929 u. 2857 (CH_3 , CH_2),
1639 u. 1631 ($\text{C}=\text{C}_{\text{konj.}}$), 1472, 1463, 1257 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1181, 1142, 1106,
998 ($\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$), 976 ($\text{SiO}-\text{C}$), 837, 812, 777.

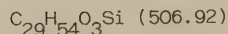
UV (Dioxan): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 324 nm (4.661), 340 (4.800), 357 (4.738).

$^1\text{H NMR}$ (CCl_4): δ = 0.09 (s, 12 H, $(\text{CH}_2)_3\text{Si}$), 0.80 - 1.12 (m, 3 H, CH_3CH_2), 0.92 (s, 18 H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.22 - 1.56 (m, 4 H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$), 1.99 - 2.40 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH=}$), 3.47 - 3.98 (m, 5 H, CH_2CHCH_2), 5.36 - 6.28 (m, 9 H, $=\text{CH}$), 6.50 (d, J = 12 Hz, 1 H, OCH=).

MS (20 eV): m/z (%) = 506 (14, M^+), 131 (100, TBDMSO^+)



ber. 506.36115 gef. 506.37 (MS)



23.6. (S)-[α -(all-E)-1,3,5,7,9-Tetradecapentaenyloxy]-1,2-propandiol (II a)

In einem 100 ml-Schlenkolben mit Septum und Stickstoffballon wurden 0.751 g (1.48 mmol) Silylether 107 a (Rohprodukt) in 58 ml abs. THF bei 0°C gerührt und mittels einer Spritze tropfenweise mit 3.26 ml (3.26 mmol) Tetrabutylammoniumfluoridlösung (1 m Lösung in THF) versetzt. Die Reaktionssteuerung und Aufarbeitung erfolgt wie in 16.1.3. beschrieben. Man erhielt 0.37 g (90 %) festes, beiges Rohprodukt, das beim einmaligen Umkristallisieren aus 12,0 ml n-Butylacetat bei 100°C unter Stickstoffatmosphäre 0.118 g (29 %) hellbeige Blättchen (II a) ergab.

Schmp. $188 - 190^\circ\text{C}$ (Essigsäurebutylester)

$$[\alpha]_{578}^{20} = 6.5 \pm 1 \text{ (c = 0.46 in DMSO)}$$

IR (KBr): $\nu = 3416 \text{ cm}^{-1}$ (OH), 3012 (C=C-H), 2959 u. 2929 u. 2875 (CH_3 , CH_2), 1643 (C=C), 1467, 1457, 1188, 1150, 1115, 1055, 1002 ($\text{CH}=\text{CH}_{\text{trans}}$).

UV (Dioxan): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 224 nm (4.743), 340 (4.927), 357 (4.883).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 322 nm (4.756), 337 (4.863), 355 (4.826).

500 MHz - ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 0.87$ (t, $J_{13,14} = 7 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3), 1.24 - 1.37 (m, 4 H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$), 2.07 ('q' (eigentlich dt), $J_{10,11} = J_{11,12} = 7 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 3.30 - 3.40 (m, 2 H, CH_2OH), 3.62 - 3.70 (m, 2 H, $\text{HCHOC}=\text{}$, CHOH), 3.78 - 3.84 (m, 1 H, $\text{HCHOC}=\text{}$), 4.64 ('s' (breit, eigentlich t), 1 H, CH_2OH), 4.90 ('s' (breit, eigentlich d), 1 H, CHOH), 5.63 (dd, $J_{1,2} = 12.5 \text{ Hz}$, $J_{2,3} = 11 \text{ Hz}$, 1 H, $\text{CH}=\text{CHO}$), 5.86 (dt, $J_{9,10} = 15 \text{ Hz}$, $J_{10,11} = 7 \text{ Hz}$, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 6.05 - 6.26 (m, 7 H, $=\text{CH}$), 6.78 (d, $J_{1,2} = 12.5 \text{ Hz}$, 1 H, $=\text{CHO}$).

MS (70 eV): m/z (%) = 278 (29, M^+), 61 (93, $\text{HOCH}_2\text{CHOH}^+$), 44 (79, $\text{CH}_2=\text{CHOH}^+$), 43 (100, C_3H_7^+).

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$

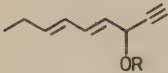
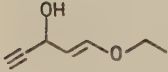
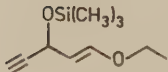
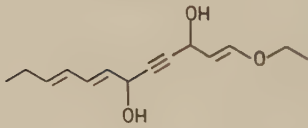
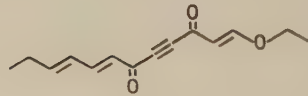
ber. 278.1882 gef. 278.187 (MS)

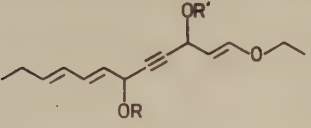
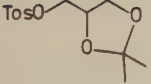
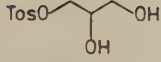
$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (278.39)

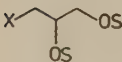
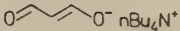
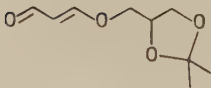
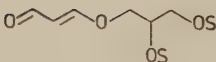
ber. C 73.35 H 9.41 O 17.24

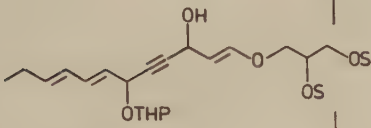
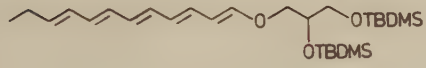
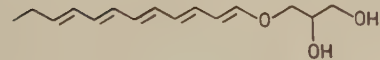
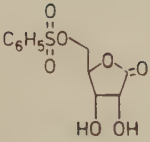
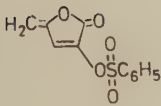
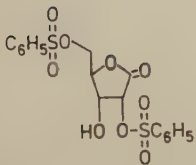
gef. C 73.48 H 7.47 O 16.94

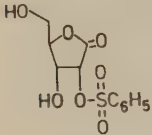
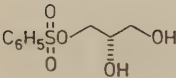
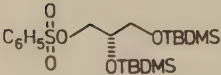
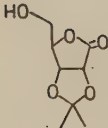
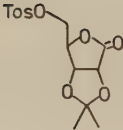
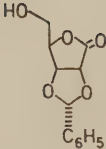
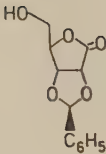
24. Strukturverzeichnis der dargestellten Verbindungen
und ihre Zuordnung im experimentellen Teil

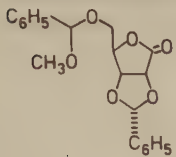
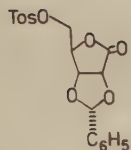
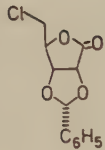
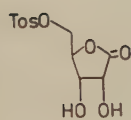
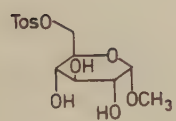
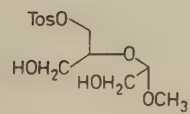
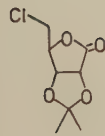
Strukturformel	Verbindung	Beschreibung in
	<u>29</u>	13.1., S. 95
	<u>28</u>	13.2., S. 97
R = H		
R = Si(CH ₃)	<u>39</u>	13.3., S. 99
R = THP	<u>38</u>	13.4., S. 100
	<u>31</u>	13.5., S. 102
	<u>30</u>	13.6., S. 103
	<u>40</u>	13.7., S. 105
	<u>27</u>	13.8., S. 106
	<u>46</u>	13.9., S. 107

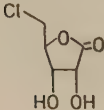
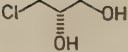
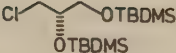
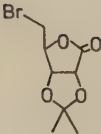
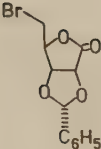
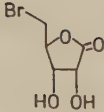
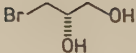
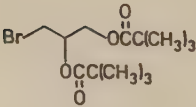
Strukturformel	Verbindung	Beschreibung in
		
$R = \text{Si}(\text{CH}_3)_3$	$R' = \text{Si}(\text{CH}_3)_3$ <u>45</u>	13.10., S. 108
$R = \text{H}$	$R' = \text{Si}(\text{CH}_3)_3$ <u>43</u>	13.11., S. 109
$R = \text{Si}(\text{CH}_3)_3$	$R' = \text{H}$ <u>42</u>	13.12., S. 111
$R = \text{H}$	$R' = \text{THP}$ <u>41</u>	13.13., S. 112
$R = \text{Si}(\text{CH}_3)_3$	$R' = \text{THP}$ <u>44</u>	13.14., S. 114
	<u>III</u>	13.15., S. 115
	<u>47</u>	13.16., S. 118
	<u>48</u>	14.1., S. 120
	<u>10</u>	14.2., S. 121
	<u>10 a</u>	17.3.6., S. 169

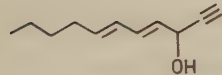
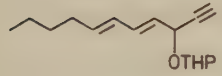
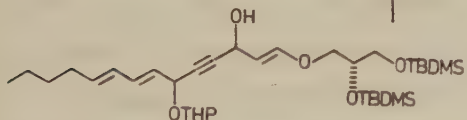
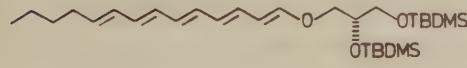
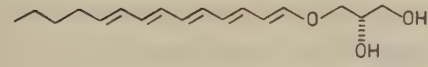
Strukturformel	Verbindung	Beschreibung in
		
X = TosO S = Si(CH ₃) ₃	<u>51</u>	14.3., S. 122
X = TosO S = CH ₃ C(O)	<u>52</u>	14.4. S. 124
X = TosO S = TBDMS	<u>53</u>	14.5., S. 125
	<u>53 a</u>	17.3.7., S. 171
X = TosO S = (CH ₃) ₃ CC(O)	<u>54</u>	14.6., S. 127
	<u>54 a</u>	17.3.8., S. 171
X = Cl S = (CH ₃) ₃ CC(O)	<u>55</u>	14.7., S. 128
	<u>32</u>	15.1., S. 131
	<u>50</u>	15.2., S. 132
	<u>49</u>	15.3., S. 133
	<u>56</u>	
S = CH ₃ C(O)	<u>56</u>	15.4., S. 134
S = TBDMS	<u>5</u>	15.5., S. 135
	<u>5 a</u>	21.1., S. 191

Strukturformel	Verbindung	Beschreibung in
$S = (\text{CH}_3)_3\text{CC}(\text{O})$	<u>57</u>	15.6., S. 137
	<u>57 a</u>	21.2., S. 193
		
$S = \text{TBDMS}$	<u>58</u>	16.1.1., S. 138
	<u>58 a</u>	22.1., S. 195
$S = (\text{CH}_3)_3\text{CC}(\text{O})$	<u>59</u>	16.2.1., S. 144
	<u>8</u>	16.1.2., S. 140
	<u>8 a</u>	22.2., S. 196
	<u>I</u>	16.1.3., S. 142
		16.2.2., S. 146
	<u>I a</u>	22.3.1., S. 196
	<u>73</u>	17.1.1., S. 148
	<u>75</u>	17.1.1., S. 148
	<u>76</u>	17.1.1., S. 148

Strukturformel	Verbindung	Beschreibung in
	<u>77</u>	17.1.1., S. 148
	<u>74</u>	17.1.2., S. 151
	<u>99</u>	17.1.3., S. 153
	<u>78</u>	17.2.1., S. 154
	<u>79</u>	17.2.2., S. 156
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	<u>108</u>	17.3.1., S. 159
	<u>81 a</u>	17.3.2., S. 160
	<u>81 b</u>	17.3.2., S. 160

Strukturformel	Verbindung	Beschreibung in
 Chemical structure of a bicyclic acetal. It features a five-membered acetal ring fused to a five-membered cyclic acetal. A phenyl group (C₆H₅) is attached to the acetal oxygen, and a methoxy group (CH₃O) is attached to the adjacent carbon.	<u>82</u>	17.3.2., S. 160
 Chemical structure of a bicyclic acetal. It features a five-membered acetal ring fused to a five-membered cyclic acetal. A tosyl group (TosO) is attached to the acetal oxygen, and a phenyl group (C₆H₅) is attached to the adjacent carbon.	<u>84</u>	17.3.3., S. 164
 Chemical structure of a bicyclic acetal. It features a five-membered acetal ring fused to a five-membered cyclic acetal. A chloromethyl group (CH₂Cl) is attached to the acetal oxygen, and a phenyl group (C₆H₅) is attached to the adjacent carbon.	<u>83</u>	17.3.4., S. 165
 Chemical structure of a bicyclic acetal. It features a five-membered acetal ring fused to a five-membered cyclic acetal. A tosyl group (TosO) is attached to the acetal oxygen, and two hydroxyl groups (HO, OH) are attached to the adjacent carbon.	<u>80</u>	17.3.5., S. 167
 Chemical structure of a bicyclic acetal. It features a five-membered acetal ring fused to a five-membered cyclic acetal. A tosyl group (TosO) is attached to the acetal oxygen, and a methoxy group (OCH₃) is attached to the adjacent carbon.	<u>87</u>	18.1., S. 172
 Chemical structure of a bicyclic acetal. It features a five-membered acetal ring fused to a five-membered cyclic acetal. A tosyl group (TosO) is attached to the acetal oxygen, and two hydroxymethyl groups (HOH₂C, HOH₂C) are attached to the adjacent carbon.	<u>89</u>	18.1., S. 172
 Chemical structure of a bicyclic acetal. It features a five-membered acetal ring fused to a five-membered cyclic acetal. A chloromethyl group (CH₂Cl) is attached to the acetal oxygen, and a phenyl group (C₆H₅) is attached to the adjacent carbon.	<u>90</u>	19.1., 176

Strukturformel	Verbindung	Beschreibung in
	<u>91</u>	19.2., S. 177
	<u>92</u>	19.3., S. 179
	<u>93</u>	19.4., S. 180
	<u>94</u>	20.1.1., S. 182 20.2.1., S. 185
	<u>96 a</u>	20.1.2., S. 184 20.2.2., S. 186
	<u>95</u>	20.3., S. 187
	<u>97 a</u>	20.4., S. 188
	<u>98</u>	20.5., S. 190

Strukturformel	Verbindung	Beschreibung in
	<u>100</u>	22.3., S. 196
	<u>102</u>	22.3.2., S. 198
	<u>103</u>	23.1., S. 200
	<u>104</u>	23.2., S. 201
	<u>105</u>	23.3., S. 203
	<u>106 a</u>	23.4., S. 204
	<u>107 a</u>	23.5., S. 205
	<u>II a</u>	23.6., S. 206

25. Zusammenfassung

Nach Synthesestudien an einer leicht zugänglichen Modellverbindung (III) ist es erstmals gelungen, stereospezifisch in vergleichsweise wenigen Reaktionsschritten sowohl (all-E)-Fecapentaen-12 als auch (all-E)-Fecapentaen-14 effizient herzustellen. Für die natürlich als (S)-Glyceride vorliegenden Verbindungen konnten die dafür benötigten optisch aktiven Vorstufen durch einfache chiral-pool-Synthesen aus wohlfeilen Kohlenhydratderivaten gewonnen werden. Aus diesen wurde durch Reaktion mit dem Anion des Malondialdehyds das für die Fecapentaene charakteristische Enoetherstrukturelement erzeugt und dabei auch bewiesen, daß es für diese Sauerstoffalkylierungsreaktion keiner speziellen, hochreaktiven Alkylierungsmittel bedarf.

Der direkte Vergleich von natürlichen Fecapentaenen mit den synthetischen bestätigte einerseits, daß die in der Synthese erzeugte (all-E)-Doppelbindungsgeometrie der Polyenylreste auch in den natürlichen Verbindungen vorherrscht; andererseits ermöglichte die genaue Strukturkenntnis der isomerenreinen, synthetisch gewonnenen Fecapentaene zum ersten Mal auch die Identifizierung der entsprechenden natürlichen Isomere.

Es ist bislang noch ungeklärt, ob die Fecapentaene tatsächlich für die Entstehung von Darmkrebs verantwortlich sind. Bei Mutagenitätstests an modifizierten Typhusbakterien, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auch Voraussagen über die krebserregenden Eigenschaften von Chemikalien zulassen, erwiesen sich die Fecapentaene als potente, direkte Mutagene. Weitere biologische Tests könnten die erwartete Cancerogenität dieser mutagenen Glyceride bestätigen.

Auszüge der vorliegenden Arbeit sind bereits veröffentlicht (Lit.⁹⁷, Lit.^{98, 99}).

Literaturverzeichnis:

- 1) H. Autrup, G. M. Williams, 'Experimental Colon Carcinogenesis', CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, 1983
- 2) Joachim Borneff, Hygiene, 3. Aufl., S. 227 - 256, Thieme, Stuttgart 1977
- 3) Statistische Jahrbücher des Bayrischen Landesamtes für Statistik und Datenverarbeitung
- 4) K. Welvaart, L. H. Blumgart, J. Kreuning, Colorectal Cancer, Leiden University Press, Boston/London 1980
- 5) W. Haenszel, J. Natl. Cancer Inst., 26 (1961) 37
- 6) H. F. Mower, D. Ichinotsubo, L. W. Wang, M. Mandel, G. Stemmermann, A. Nomura, L. Heilbrun, S. Kamiyama und A. Shimada, Cancer Res., 42 (1982) 1164
- 7) B. Modan, Israël J. Med. Sci., 15 (1979) 301
- 8) B. N. Ames, Science, 221 (1983) 1256
- 9) W. Haenszel und M. Kurihara, J. Natl. Cancer Inst., 40 (1968) 43
- 10) CA - A Cancer Journal for Clinicians, publ. by the American Cancer Society, 36/1 (1986) 9
- 11) W. R. Bruce, A. J. Varghese, R. Furrer, P. C. Land, Cold Spring Harbour Conf. Cell Proliferation 3 (1977) 1641
- 12) J. Mc Cann, B. N. Ames, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 73 (1976) 950
- 13) T. D. Wilkins, M. Ledermann, R. L. van Tassel, D. G. I. Kingston, J. Henion, Am. J. Clin. Nutr. 33 (1980) 2513
- 14) T. H. Maugh, Science 218 (1982) 363
- 15) Chem. Eng. News, Sept. 27 (1982) 22

- 16) M. Ehrich, J. E. Aswell, R. L. van Tassel, T. D. Wilkins, A. R. P. Walker, N. J. Richardson, *Mutat. Res.* 64 (1979) 231
- 17) R. L. van Tassel, D. K. MacDonald und T. D. Wilkins, *Infect. Immun.*, 37 (1982) 975
- 18) D. G. I. Kingston, T. D. Wilkins, R. L. van Tassel, R. D. Macfarlane und C. J. McNeal, *Banbury Rep.*, 7 (1981) 215
- 19) N. Hirai und D. G. I. Kingston, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 6149
- 20) W. R. Bruce, J. Baptista, T. Che, R. Furrer, J. S. Gingerich, I. Gupta und J. J. Krepinsky, *Naturwissenschaften* 69 (1982) 557
- 21) N. Hirai, D. G. I. Kingston, R. L. van Tassel und T. D. Wilkins, *J. Nat. Prod.* 48 (1985) 622
- 22) A. A. L. Gunatilaka, N. Hirai und D. G. I. Kingston, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5457
- 23) K. C. Nicolaou, R. Zipkin and D. Tanner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 349
- 24) I. Gupta, J. Baptista, W. R. Bruce, C. T. Che, R. Furrer, J. S. Gingerich, A. A. Grey, L. Marai, P. Yates und J. J. Krepinsky, *Biochemistry* 22 (1983) 241
- 25) P. P. de Wit, M. van der Steeg, A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 104 (1985) 307
- 26) T. A. M. van Schaik, A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 102 (1983) 465
- 27) P. P. de Wit, T. A. M. van Schaik, A. van der Gen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 103 (1984) 369
- 28) P. Nayler, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* 1954, 4006
- 29) O. Isler, M. Montavon, R. Ruegg und P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 454

- 30) E. L. Phippen und M. Nonaka, J. Org. Chem. 23 (1958) 1580
- 31) H. R. Pfaendler und H. Hoppe, priv. Mitteilung
- 32) N. N. Kalina, V. T. Klimko, T. V. Protopopova, A. P. Skoldinov,
Zh. Obshch. Khim. 32 (1962) 2146
- 33) V. T. Klimko, T. V. Protopopova, N. V. Smirnova, A. P. Skoldinov,
Zh. Obshch. Khim. 32 (1962) 2913
- 34) R. Rüegg, M. Montavon, G. Ryser, U. Schweizer, C. Isler,
Helv. Chim. Acta 42 (1959) 854
- 35) L. J. Marnett, M. A. Tuttle, Cancer Res. 40 (1980) 276
- 36) A. S. Arora und I. K. Ugi in Methoden der Organischen Chemie,
(Houben-Weyl-Müller Ed.), Bd. V/1b, S. 784 - 789,
Thieme, Stuttgart 1972
- 37) H. A. Stansbury und W. R. Proops, J. Org. Chem. 27 (1962) 279
- 38) K. N. Campbell, B. K. Campbell und L. T. Eby,
J. Am. Chem. Soc. 60 (1938) 2882
- 39) M. M. Midland, J. Org. Chem. 40 (1975) 2250
- 40) H. v. Brachel und U. Bahr in Methoden der Organischen Chemie,
(Houben-Weyl-Müller Ed.), Bd. V/1c, Teil 3, S. 402,
Thieme, Stuttgart 1970
- 41) E. Demole und P. Enggist, Helv. Chim. Acta 57 (1974) 2087
- 42) R. E. Lutz, R. G. Brass und D. Boykin, J. Org. Chem. 29 (1964) 3661
- 43) A. Claesson und B. Bogentoft, Acta Chem. Scand. 26 (1972) 2540
- 44) J. S. Cowie, Ph. D. Landor und R. S. Landor,
J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1969, 541
- 45) M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco,
J. Org. Chem. 42 (1977) 3772

- 46) M. Fieser und L. F. Fieser, Reagents for Organic Synthesis,
Bd. 4, S. 503, John Wiley & Sons (Interscience Publication), 1974
- 47) F. Bohlmann und H.-J. Mannhardt, Chem. Ber. 89 (1956) 1307
- 48) P. Nayler, M. C. Whiting, J. Chem. Soc. 1955, 3037
- 49) DAS. 1 124478 (1960), Hoffmann-La Roche & Co.,
Erf. W. Guex, R. Rüegg u. U. Schwieter, Chem. Abstr. 57 (1962) 8438^a
- 50) H. M. Walborsky und H. H. Wüst, J. Am. Chem. Soc. 104 (1982) 5807
- 51) E. M. van Duzee und H. Adkins, J. Am. Chem. Soc. 57 (1935) 149
- 52) J. Maddaluno und J. d'Angelo, Tetrahedron Lett. 24 (1983) 895
- 53) Fluka-Katalog 1988/89, Prod. Nr. 63287
- 54) E. J. Corey und A. J. Venkateswarlu, J. Am. Chem. Soc. 94 (1972) 6190
- 55) E. Baer und H. O. L. Fischer, J. Biol. Chem. 128 (1939), 463
- 56) a) E. Baer und H. O. L. Fischer, J. Am. Chem. Soc. 61 (1939) 764
b) E. Baer und H. O. L. Fischer, J. Am. Chem. Soc. 67 (1945) 944
- 57) S. Takano, K. Seya, E. Goto, M. Hirama und K. Ogasawara,
Synthesis 1983, 116
- 58) S. B. Baker, J. Am. Chem. Soc. 74 (1952) 827
- 59) M. E. Jung und Th. J. Shaw, J. Am. Chem. Soc. 102 (1980) 6304
- 60) Chem. Eng. News, Sept 14 (1987) 23
- 61) K. L. Bhat, S.-Y. Chen und M. M. Joullie, Heterocycles 23 (1985) 691
- 62) G. S. Skinner, L. A. Henderson und C. G. Gustafson,
J. Am. Chem. Soc. 80 (1958) 3788
- 63) A. G. M. Barrett und H. G. Sheth, J. Chem. Soc.,
Chem. Commun. 1982, 170
- 64) D. H. R. Barton, M. Bénéchie, F. Khuong-huu, P. Potier und
V. Reyna-Pinedo, Tetrahedron Lett. 25 (1984) 395
- 65) T. J. Tewson und M. J. Welch, J. Org. Chem. 43 (1978) 1090

- 66) B. N. Lipshutz und M. C. Morey, J. Org. Chem. 46 (1981) 2419
- 67) H. Zinner, H. Voigt und J. Voigt, Carbohydr. Res. 7 (1968) 38
- 68) S. Y. Chen und M. M. Joullié, Tetrahedron Lett. 24 (1983) 5027
- 69) N. Baggett, J. G. Buchanan, M. Y. Fatah, C. H. Lachut,
K. J. McCullough und J. M. Webber, J. Chem. Soc.,
Chem. Commun. 1985, 1826
- 70) E. C. Bigham, C. E. Gragg, W. R. Hall, J. E. Kelsey, W. R. Mallory,
D. C. Richardson, C. Benedict und P. H. Ray,
J. Med. Chem. 27 (1984) 717
- 71) C. H. Hwang, W. S. Li und K. C. Nicolaou,
Tetrahedron Lett. 25 (1984) 2295
- 72) G. W. Rothermund in Methoden der Organischen Chemie,
(Houben-Weyl-Müller, Ed.), Bd. IV/1b, Teil 2, S. 359
Thieme, Stuttgart 1975
- 73) F. D. Cramer, H. Otterbach und H. Springmann,
Chem. Ber. 92 (1959) 384
- 74) E. L. Jackson und C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. 59 (1937) 994
- 75) J. Jary, K. Capek und J. Kovar, Collect. Czech. Chem. 29 (1964) 934
- 76) H. R. Pfaendler und S. Klar, priv. Mitteilung
- 77) A. K. M. Anisuzzaman und R. L. Whistler, Carbohydr. Res. 61,
(1978) 511
- 78) S. Y. Chen und M. M. Joullié, J. Org. Chem. 49 (1984) 2168
- 79) E. Reimann in Methoden der Organischen Chemie,
(Houben-Weyl-Müller, Ed.), Bd. IV/1c, Teil 1, S. 365,
Thieme, Stuttgart - New York 1980
- 80) J. March, Advanced Organic Chemistry, 2. Aufl., S. 336 - 340,
McGraw-Hill International Book Company, 1977

- 81) G. Hesse in Methoden der Organischen Chemie,
(Houben-Weyl-Müller, Ed.) Bd. VI/1d, S. 161,
Thieme, Stuttgart 1978
- 82) A. L. Kurts, N. K. Genkina, A. Macias, I. P. B. Beletskaya
und O. A. Reutov, Tetrahedron 27 (1971) 4777
- 83) R. G. Pearson und J. Songstadt, J. Am. Chem. Soc. 89 (1967), 1827
- 84) L. M. Jackman und B. C. Lange, Tetrahedron 33 (1977) 2737
- 85) H. R. Pfaendler und S. Klar, priv. Mitteilung
- 86) Y. Abe, J. Chem. Soc. Japan Ind. Chem. Sect. 58 (1955) 805,
Chem. Abstr. 50 (1956), 10932 b
- 87) J. Baptista, J. J. Krepinsky und H. R. Pfaendler.
Angew. Chem. 99 (1987) 1184
- 88) B. N. Ames, J. McCann und E. Yamasaki,
Mutation Res. 31 (1975) 347
- 89) H. Schuhmacher et al., J. Pharmacol Exp. Ther. 160 (1968) 189
- 90) I. Gupta, K. Suzuki, W. R. Bruce, J. J. Krepinsky und P. Yates
Science 225 (1984) 521
- 91) Organikum, 9. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften,
Berlin 1970
- 92) K. Freudenberg und H. Hess, Liebigs Ann. Chem. 448 (1926) 121
Liebigs Ann. Chem. 448 (1926) 126
- 93) L. Hough, J. K. N. Jones und D. L. Mitchell,
Can. J. Chem. 36 (1958) 1720
- 94) H. Meerwein in Methoden der Organischen Chemie,
(Houben-Weyl-Müller, Ed.), Bd. V/3, Teil 3, S. 223
Thieme, Stuttgart 1965

- 95) H. F. Jones, Chem. Ind. (London), 15 July (1978) 533
- 96) P. R. Bird und I. S. Chada, Tetrahedron Lett. 38 (1966) 4541
- 97) H. R. Pfaendler, F. K. Maier und S. Klar,
J. Am. Chem. Soc. 108 (1986) 1338
- 98) W. Göggelmann, F. K. Maier und H. R. Pfaendler,
Mutat. Res. 174 (1986) 165
- 99) H. R. Pfaendler, F. K. Maier, S. Klar und W. Göggelmann,
Liebigs Ann. Chem. 1988, 449

Lebenslauf

29.03.1957	geboren in Rain/Lech Eltern: Franz und Mathilde Maier
1963 - 1967	Besuch der Katholischen Knabenschule in Neuburg/Donau
1967	Übertritt auf das Descartes-Gymnasium in Neuburg/Donau
25.06.1976	Abitur
01.07.1976 - 30.09.1977	Grundwehrdienst
14.09.1977	Immatrikulation an der LMU/München für den Studiengang Chemie (Diplom)
08.05.1980	Vordiplom
04.06.1984	Hauptdiplom (Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. Dr. H. R. Pfaendler)
Juli 1984 - April 1988	Anfertigung der Dissertation unter Anleitung von Prof. Dr. H. R. Pfaendler
01.08.1984 - 31.07.1988	Anstellung als teilzeitbeschäftigter, wissen- schaftlicher Angestellter

